

**DER EINFLUSS DER PUBERTÄT AUF DIE ENDGRÖSSE
BEI KNABEN MIT HYPOPHYSÄREM MINDERWUCHS**

WALTRAUD CIEPLIK

1988

Disbui. München

1988

Aus der Universitätskinderklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital München
Vorstand: Prof. Dr. med. B. Hadorn

Der Einfluß der Pubertät auf die Endgröße
bei Knaben mit hypophysärem Minderwuchs

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Waltraud Cieplik

aus
München

Jahr
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Butenandt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.05.1988

Abkürzungen

ACTH.....	adrenocorticotropes Hormon
ADH.....	antidiuretisches Hormon
CA.....	chronologisches Alter
DDAVP.....	Adiuretin - Analogon
FSH.....	follikelstimulierendes Hormon
GHD.....	growth hormone deficiency
GnRH.....	gonadotropin releasing hormone
hGH.....	human growth hormone
IGHD.....	isolated growth hormone deficiency
KA.....	Knochenalter
LH.....	lutetinisierendes Hormon
MPHD.....	multiple pituitary hormone deficiency
PHV.....	peak height velocity
PWS.....	Pubertätswachstumsschub
TSH.....	thyreotropes Hormon
TW-RUS.....	Tanner-Whitehouse Methode mit Radius, Ulna und Short Bones



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555208_0006

Inhaltsverzeichnis

- 1 Grundlagen
 - 1.1 Normales Körperwachstum
 - 1.2 Normale Pubertät
 - 1.3 Physiologie und Endokrinologie des PWS (Pubertätswachstumsschub)
 - 1.4 Hypopituitarismus - gestörte Pubertät
- 2 Fragestellung
- 3 Patientengut
- 4 Methodische Angaben
- 5 Ergebnisse
 - 5.1 Endgröße
 - 5.2 Größe bei Pubertätsbeginn
 - 5.3 Größenzuwachs vom Pubertätsbeginn bis zum Erreichen der Endgröße
 - 5.4 Wachstumsraten während der Pubertät
 - 5.5 Knochenalter und chronologisches Alter während der Pubertät
- 6 Diskussion
 - 6.1 Endgröße
 - 6.2 Bedeutung der Größe zu Pubertätsbeginn sowie des PWS für die Endgröße
 - 6.2.1 Analyse der Wachstumsperiode bei Patienten mit normaler Endgröße
 - 6.2.2 Analyse der Wachstumsperiode bei Patienten mit unbefriedigender Endgröße
 - 6.2.3 Therapeutische Empfehlungen
 - 6.3 Bedeutung des Knochenalters zu Pubertätsbeginn für die Endgröße

- 6.3.1 Analyse des Knochenalters zu Pubertätsbeginn
- 6.3.2 Therapeutische Empfehlungen
- 6.4 Bedeutung der PHV(peak height velocity) für die Endgröße
- 6.5 Bedeutung verschiedener Variablen für die Endgröße im Literaturvergleich
- 7 Zusammenfassung
- 8 Anmerkungen zur Statistik
- 9 Anhang: Tabellen 1 - 14
- 10 Literaturangaben

1 Grundlagen =====

1.1 Normales Körperwachstum

Das Längenwachstum zeigt einen charakteristischen Verlauf, der in der Darstellung der Wachstumsrate d.h. der Längenzunahme pro Zeiteinheit gut zum Ausdruck kommt (Abbildung 1).

Während des intrauterinen Lebens wächst der Mensch am stärksten. Von Geburt an kommt es zunächst zu einem raschen, dann immer langsameren Abfall der Wachstumsgeschwindigkeit. Unmittelbar vor Beginn der Pubertät erreicht diese einen Tiefpunkt von circa 5 cm pro Jahr (60,57). Es folgt der sogenannte Pubertätswachstumsschub (PWS) - im anglo-amerikanischen Sprachraum auch adolescent growth spurt genannt. Beim PWS lassen sich drei wichtige Phasen unterscheiden: Zunächst kommt es zu einer beträchtlichen Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit (Akzelerationsphase). Im Anschluß daran wird mit der maximalen Wachstumsgeschwindigkeit (peak height velocity - PHV) ein Höhepunkt erreicht. Die PHV zeigt eine Intensität, mit der die Kinder vorher nur im Alter von zwei Jahren wachsen (94). Schließlich fällt die Wachstumsrate steil ab (Dezelerationsphase). Nach dem PWS werden nur noch geringe Wachstumsraten beobachtet, das Individuum nähert sich dem Wachstumsabschluß. Mit dem Schluß der Epiphysenfugen ist kein weiteres Längenwachstum mehr möglich. Damit ist ein Zustand erreicht, den man als Endgröße oder Erwachsenengröße bezeichnet.

Wachstumsrate und Körpergröße sind nicht bei jedem Kind derselben Altersstufe gleich hoch. Sie unterliegen vielmehr einer Streuung um einen Mittelwert. Mit Hilfe statistischer Untersuchungen wurden

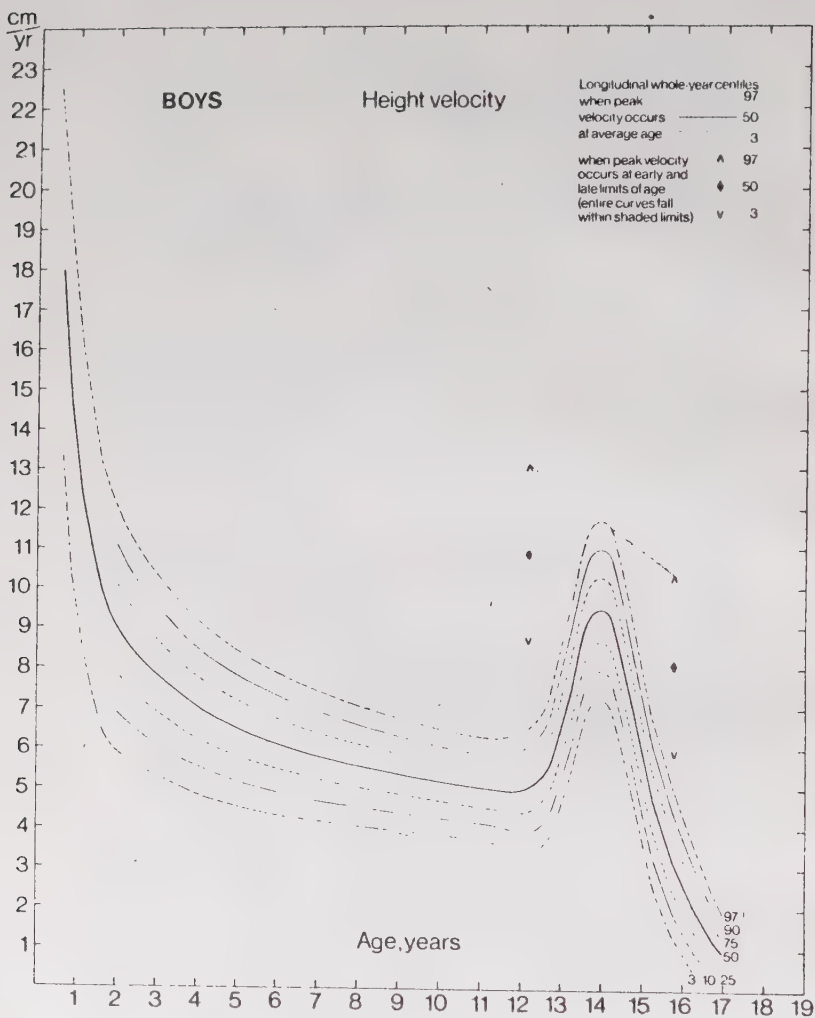


Abbildung 1: Standardkurve der Wachstumsgeschwindigkeit von Knaben, dargestellt in Perzentilen (96)

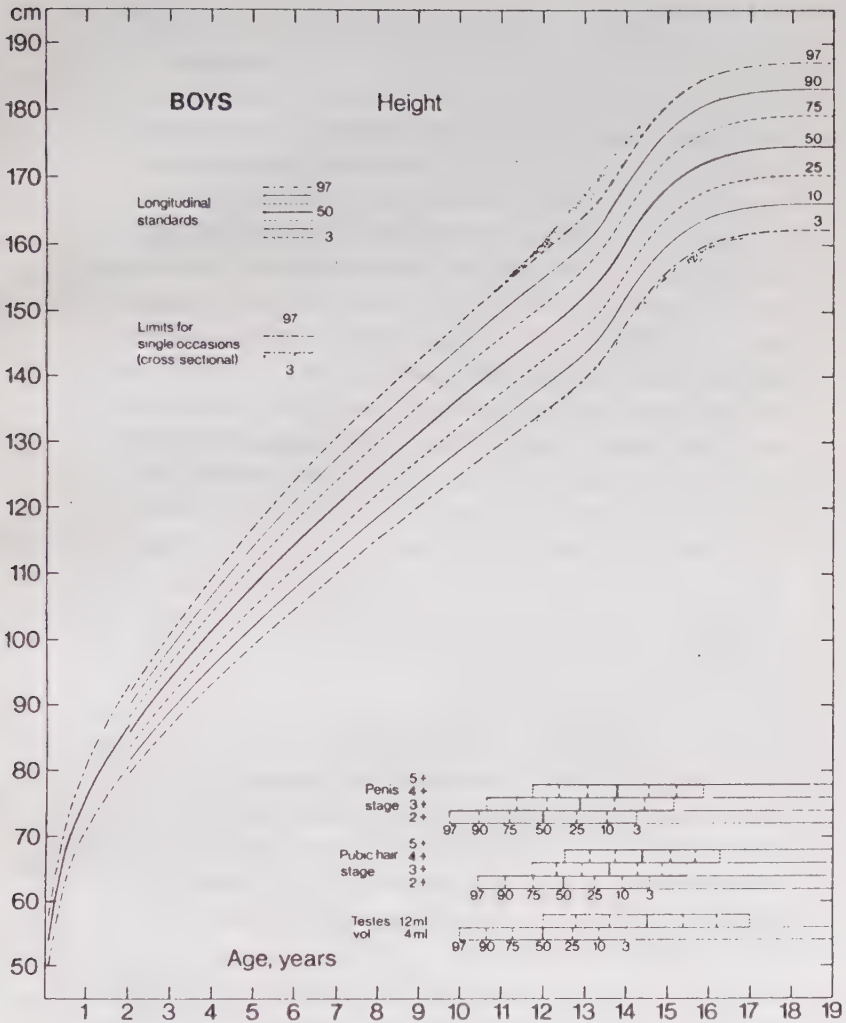


Abbildung 2: Standardkurve der Längenentwicklung von Knaben, dargestellt in Perzentilen (96)



Standardkurven sowohl für die Körpergröße als auch für die Wachstumsgeschwindigkeit erstellt (Abb. 1,2). Der Normalbereich liegt innerhalb einer Schwankungsbreite von $\pm$ zwei Standardabweichungen um einen Mittelwert oder zwischen der 3. und 97. Perzentile. Bei Perzentilen-Kurven liegen 94% aller Kinder zwischen der 3. und 97. Perzentile, etwa 95% findet man im Bereich von Mittelwert $\pm$ zwei Standardabweichungen (74). Am bekanntesten sind die Standardkurven von Tanner et al. (96,100). Die graphische Darstellung von Größe und Wachstumsrate erfolgt hier in Form von Perzentilen. Unter normalen Bedingungen verläuft die individuelle Wachstumskurve während der gesamten Wachstumsperiode auf der gleichen Perzentile oder im gleichen "Perzentilenkanal". Ein plötzliches Abweichen nach oben oder unten ist in der Regel als pathologisch zu werten. Falls Größe und Wachstum unterhalb der 3. Perzentile zu liegen kommen, spricht man von Minderwuchs (18).

1.2 Normale Pubertät

Als Pubertätsperiode bezeichnet man die Entwicklungsphase vom Auftreten der ersten Pubertätsmerkmale bis zum Abschluß des Längenwachstums (74). Während dieser Zeitspanne spielt sich eine Vielzahl von geistigen und körperlichen Reifungsvorgängen ab.

Zu den wichtigsten Kennzeichen der Pubertät gehören die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, die Gonadenreifung, eine enorme Beschleunigung des Körperwachstums sowie Veränderungen der Körperproportionen. Der Pubertätsbeginn weist eine breite zeitliche Streuung auf (3,49,56,61,62). So kann beim Vergleich zweier gesunder 13jähriger Knaben einer von beiden noch vollkommen infantile

Verhältnisse aufweisen, während der andere bereits die gesamte sexuelle Entwicklung durchlaufen hat. Im allgemeinen treten die ersten Pubertätszeichen zwischen 9 und 14 Jahren auf (49,61,62). Beim weiblichen Geschlecht beginnt die Pubertät im Mittel zwei Jahre früher als beim männlichen Geschlecht. Die frühere Annahme, daß Pubertätsbeginn und Knochenalter (KA) sehr eng miteinander korrelieren, wurde durch Marshall relativiert (59). Nur bei sehr früh und sehr spät eintretender Pubertät zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Pubertätsbeginn und KA. Trotzdem bildet das KA in der Klinik weiterhin eine wichtige Grundlage für die Voraussage des Pubertätsbeginns. Man kann davon ausgehen, daß Mädchen im KA von 11 Jahren und Knaben im KA von 13 Jahren die ersten Pubertätszeichen aufweisen (72).

Ein ungestörter Pubertätsbeginn und -ablauf hat ein intaktes neuroendokrines System zur Voraussetzung. Im Hypothalamus gebildetes Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) induziert die Freisetzung von hypophysären Gonadotropinen (LH/FSH), die ihrerseits die Sekretion von gonadalen Geschlechtshormonen stimulieren. Die gonadalen Steroide sind in erster Linie für die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich.

Eines der ersten sekundären Geschlechtsmerkmale des Mädchens ist die Entwicklung der Brustdrüse (Thelarche). Sie beginnt durchschnittlich im Alter von 11 Jahren. Kurz vor, parallel mit oder kurz nach Beginn der Thelarche wird die erste Pubesbehaarung sichtbar (Pubarche). Zum gleichen Zeitpunkt kommt es zur Ossifikation des Daumensesambeins. Mit knapp 12 Jahren wird im Durchschnitt der Gipfel des PWS erreicht. Menarche und Axillarbehaarung folgen im Mittel mit 13 Jahren (50,58,

61,84,101).

Von den sekundären Geschlechtsmerkmalen des Knaben tritt in der Mehrzahl der Fälle die Zunahme des Hodenvolumens als erstes in Erscheinung. Das Hodenwachstum beginnt im Mittel zwischen 11 und 12 Jahren (109). Ein Hodenvolumen von mindestens 3 ml ist ein deutlicher Hinweis auf das Bestehen weiterer Pubertätsmerkmale. Zwischen 12 und 13 Jahren wird im Mittel die erste Pubesbehaarung sichtbar. Kurz darauf erscheint das Dauermensesambein im Röntgenbild. Dies entspricht beim Knaben einem KA von 13 Jahren. Im Alter von 14 Jahren erreicht der puberale Wachstumsschub seinen Höhepunkt und die erste Axillarbehaarung wird sichtbar. Mit der Dezelerationsphase des PWS kommt es im Alter von durchschnittlich 15 Jahren zum Stimmbruch (58,62,84,101).

1.3 Physiologie und Endokrinologie des Pubertätswachstumsschubs

Wie bereits erwähnt, gehört der PWS zu den wichtigsten Kennzeichen der Pubertät. Er liefert einen entscheidenden Beitrag zur Endgröße. So gehen Tanner und Mitarbeiter (99) davon aus, daß im Mittel 16% der Endgröße dem PWS zuzuschreiben sind. Bei einer durchschnittlichen Erwachsenengröße von 174 cm bei Männern und 163 cm bei Frauen entspricht dies immerhin 28 cm bzw. 25 cm an Größenzuwachs.

In den letzten Jahren haben sich viele Untersucher mit dem Wachstum während der Pubertät beschäftigt (29,51,76,99,100,102,103). Stellvertretend für die Vielzahl von Untersuchungen sollen hier die Ergebnisse der Harpenden Growth Study (Tanner, Großbritannien) dargestellt werden (99,100).

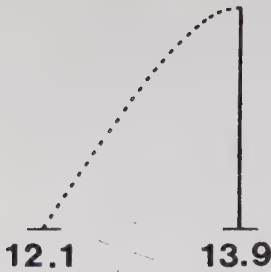
In der britischen Studie steigen bei Mädchen mit

10.3 Jahren und bei Buben mit 12.1 Jahren die Wachstumsraten steil an. Obwohl das zeitliche Auftreten des PWS eine große interindividuelle Variation zeigt, kann man also davon ausgehen, daß der Wachstumsschub bei Mädchen etwa zwei Jahre früher auftritt als bei Knaben. Nach einer Dauer von 1.6 bzw. 1.8 Jahren bei Mädchen bzw. Knaben wird die maximale Wachstumsgeschwindigkeit (peak height velocity - PHV) erreicht. Sie variiert zwischen beiden Geschlechtern. Beim Mädchen erreicht sie durchschnittlich 8.1 cm pro Jahr. Die durchschnittliche PHV des Knaben liegt bei 8.8 cm. Während des puberalen Wachstumsschubes wachsen die Kinder nahezu doppelt so schnell wie vor Eintritt der Pubertät. Bei Jungen ist der PWS deutlicher ausgeprägt als bei Mädchen. Die PHV tritt bei Mädchen im Mittel im Alter von 11.9 Jahren auf, für Knaben liegt das Durchschnittsalter bei 13.9 Jahren (Abb.3). Die Intensität des PWS ist vom Zeitpunkt seines Auftretens abhängig: Ein frühzeitig stattfindender PWS geht mit hohen maximalen Wachstumsraten einher, bei spätem Auftreten beobachtet man geringere maximale Wachstumsraten (Abb. 4). Was die Dauer des PWS betrifft, existieren unterschiedliche Angaben in der Literatur. Prader (75) und Taranger (102) gehen davon aus, daß die Dauer des PWS mit knapp fünf Jahren bei beiden Geschlechtern gleich ist. Andere Untersucher konnten dagegen zeigen, daß der PWS bei Knaben und Mädchen unterschiedlich lange andauert (51,99).

Der PWS wird durch Veränderungen im endokrinen Haushalt ausgelöst. Er beruht auf der synergistischen Wirkung von hGH und Androgenen (5,26,38,64, 65,88,91,97). Das hGH wird in den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Be-

PHV
8.8 cm / Jahr

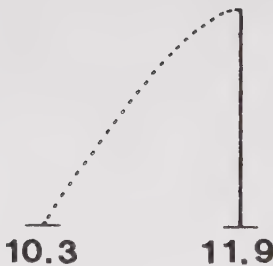
KNABEN



Alter (Jahre)	zu Beginn des PWS	zum Zeitpunkt PHV
--------------------------------	------------------------------------	--

PHV
8.1 cm / Jahr

MÄDCHEN



Alter (Jahre)	zu Beginn des PWS	zum Zeitpunkt PHV
--------------------------------	------------------------------------	--

Abbildung 3 : PHV (peak height velocity) sowie Alter zu Beginn des PWS und zum Zeitpunkt PHV bei Knaben und Mädchen (nach Tanner 1976)

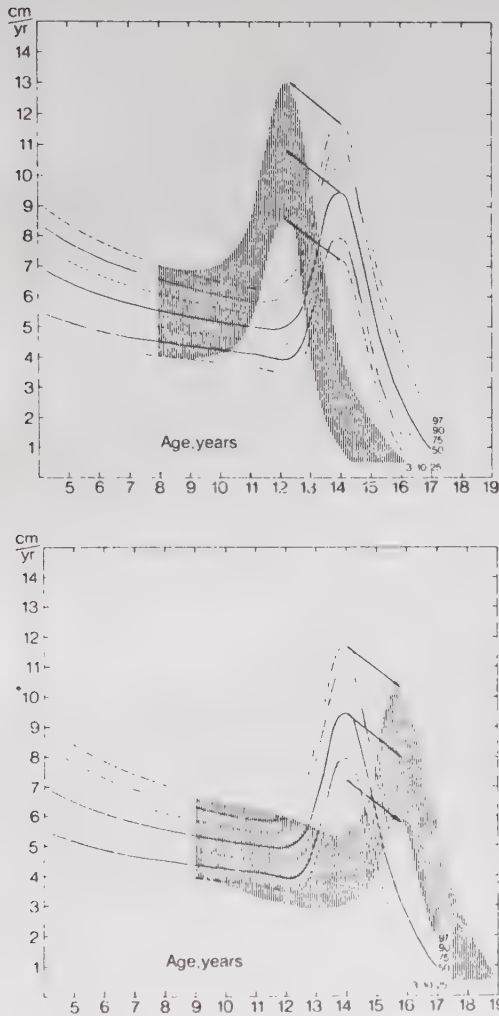


Abbildung 4: Standardkurven für die Wachstumsgeschwindigkeit von Knaben.

Abhängigkeit der Intensität des PWS vom Zeitpunkt des Auftretens: frühzeitig auftretender PWS - hohe PHV (oben), spät auftretender PWS - geringere PHV (unten).

züglich der Herkunft der Androgene bestehen zwischen Knaben und Mädchen erhebliche Unterschiede: Beim Knaben stammen über 90 % aller Androgene aus der Steroidproduktion des Hodens, während die Androgene der Nebennierenrinde eine nur untergeordnete Rolle spielen. Im Gegensatz dazu kommt den Androgenen der Nebennierenrinde beim Mädchen aufgrund der minimalen Androgenproduktion des Ovars eine herausragende Bedeutung für den PWS zu (63).

Zwischen hGH und Androgenen existieren wechselseitige Beziehungen. Auf der einen Seite ist die gesteigerte Sekretion von Androgenen während der Pubertät für eine vermehrte hGH-Ausschüttung in diesem Zeitraum verantwortlich (22,23,26,36,64,65). Auf der anderen Seite ist die Anwesenheit von hGH notwendig, damit Androgene und anabole Steroide den PWS stimulieren und aufrechterhalten können. Man spricht von der "permissiven Rolle des hGH (5,37,38,42,55,72,86,107,108). hGH oder Androgene allein sind nicht in der Lage, einen normalen PWS auszulösen (5,97). Für die Ausprägung eines normalen PWS ist neben einer intakten hGH-Sekretion also auch eine intakte Gonadotropinsekretion notwendig.

1.4 Hypopituitarismus - gestörte Pubertät

Das Krankheitsbild des hypothalam-hypophysären Minderwuchses (Hypopituitarismus) ist gekennzeichnet durch eine fehlende bzw. abnorm erniedrigte hGH-Sekretion (8,17,18). Für das betroffene Kind bedeutet der Ausfall der somatotropen Funktion die Ausbildung eines proportionierten Minderwuchses. Er wird in der frühen Kindheit, meist nach dem zweiten Lebensjahr manifest. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist auf Werte unter 4 cm pro Jahr pathologisch erniedrigt (19), so daß der

Patient aus der für ihn charakteristischen Percentile oder seinem "Percentilenkanal" zunehmend herausfällt. Neben der oft erheblichen Mindergröße kommt es zu einer verzögerten Ossifikation der Handwurzelknochen und Epiphysenkerne. Das Knochenalter ist in unterschiedlichem Ausmaß retardiert. Kennzeichnend ist ein in Bezug auf die Körpergröße auffallendes Übergewicht. Die Kinder zeigen eine angedeutete Stammfettsucht sowie ein puppenhaftes Gesicht. Im Vergleich zu ihren Altersgenossen wirken sie oft infantil. Die Intelligenz ist nicht beeinträchtigt (67).

Bei ca. 30% aller Patienten mit Hypopituitarismus kann ein isolierter hGH-Mangel diagnostiziert werden. Die anderen glandotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens werden in ausreichendem Maß gebildet. Das Längenwachstum ist in der oben beschriebenen Weise gestört. Die Patienten treten spontan, aber mit einer Verspätung von etwa drei Jahren in eine normale Pubertät ein (endogene Pubertät) (4,53,90,95).

Neben dem soeben geschilderten Fall des isolierten hGH-Mangels kommt es in rund 70% der Fälle zu weiteren Hormonausfällen (multiple pituitary hormone deficiency) mit charakteristischer klinischer Symptomatik (8,18). Sehr häufig wird dabei der zusätzliche Ausfall der gonadotropen Funktion beobachtet. Für den betroffenen Patienten bedeutet dies neben der beschriebenen Störung im Bereich von Wachstum und Knochenreifung eine Beeinträchtigung im normalen Pubertätsgeschehen. Als Folge einer fehlenden Gonadotropinsekretion bleibt über den Zeitpunkt des normalen Pubertätsbeginns hinaus ein infantiler Zustand bestehen. Bei Mädchen findet keine Brustdrüsenentwicklung statt,

äußeres und inneres Genitale bleiben unterentwickelt. Axillar- und Pubesbehaarung sind reduziert, bei zusätzlichem Ausfall der Nebennierenrindenfunktion fehlen sie vollständig. Die Menarche bleibt aus. Bei Knaben treten die erwarteten sekundären Geschlechtsmerkmale ebenfalls nicht auf. Die Gonaden- und Genitalentwicklung verharret auf kindlichem Niveau. Axillar- und Pubesbehaarung fehlen. Man beobachtet weder Bartwuchs noch Stimmbruch, die Libido entwickelt sich nicht. Die Patienten sind infertil. Bei beiden Geschlechtern bleiben aufgrund des Gonadotropin- und hGH-Mangels der Pubertätswachstumsschub und der postpuberale Schluß der Epiphysenfugen aus (35). Trotz offener Epiphysenfugen und einer dadurch verlängerten Wachstumsperiode erreichen die Patienten unbehandelt eine Endgröße von nur 120 bis 145 cm (53,80). Um bei den Betroffenen eine sexuelle Entwicklung zu erreichen, wird neben dem Wachstumshormon auch Geschlechtshormon substituiert (exogen induzierte Pubertät).

Die Ätiologie des Hypopituitarismus ist noch nicht vollständig geklärt. Neben sehr seltenen erblich bedingten Fällen (7,52,79,105) lassen sich organische und idiopathische Typen unterscheiden. Bei den organisch bedingten Formen finden sich anamnestisch Schädeltraumata (2,9,21,31,32,39,46,70), intra- oder supraselläre Tumoren (z.B. Craniopharyngeom) (40,48,66,104), Systemerkrankungen (z.B. Histiocytose X Hand-Schüller-Christiansche Krankheit (13,14), Encephalitiden sowie Mißbildungen im Bereich von Hypophyse oder Hypothalamus. Die Mehrzahl der Fälle ist jedoch ätiologisch ungeklärt (idiopathisch). Bei genauerer Anamnese findet man sehr häufig einen pathologischen Geburtsverlauf

(Beckenendlage, Querlage, Asphyxie). Aus diesem Grund liegt es nahe, eine geburtstraumatisch bedingte Schädigung der neurosekretorischen Strukturen als Ursache des hypophyären Minderwuchses anzunehmen (6,8,33,82,106).

2 Fragestellung =====

Vor 29 Jahren berichtete Raben erstmals über die erfolgreiche Behandlung eines Patienten mit hypophysärem Minderwuchs durch humanes Wachstumshormon (77). Seit der uneingeschränkten Verfügbarkeit des Wachstumshormons gehört die hGH-Behandlung zur Standardtherapie des Hypopituitarismus. Eine derartige Therapie sollte im Idealfall vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Wachstumsabschluß durchgeführt werden. Nachdem ein Großteil der erstbehandelten Patienten heute am Ende seiner Wachstumsperiode angelangt ist, können Behandlungskonzept und Therapieerfolg erst jetzt nach einem Zeitraum von mehr als 20 Jahren - eingehend analysiert werden (10,15,16,28,41,44,54,68,69,78,81,85,87,111). In der anhaltenden Diskussion über die hormonale Substitutionstherapie des hypophysären Minderwuchses haben sich bisher nur wenige Untersucher mit den Auswirkungen der Pubertät auf das Wachstum beschäftigt (10,15,16,24,53,71,81). Die vorliegende retrospektive Studie möchte deshalb den Einfluß der Pubertät auf Längenwachstum und Endgröße bei Knaben mit hypophysärem Minderwuchs näher beleuchten. Dabei sollen die Auswirkungen einer spontan eintretenden (endogenen) bzw. einer therapeutisch induzierten (exogenen) Pubertät auf die Endgröße beurteilt werden. Diese Analyse ist von besonderem klinischen Interesse, weil das gegenwärtige Therapiekonzept verbessert und einer größeren Anzahl von Patienten als bisher zu einer akzeptablen Endgröße verholfen werden kann.

3 Patientengut =====

In der vorliegenden Studie wurde der Wachstumsverlauf von 40 Knaben mit hypophysärem Minderwuchs (growth hormone deficiency - GHD) vom Pubertätsbeginn bis zum Erreichen eines adulten Knochenalters verfolgt. 32 Patienten wurden in regelmäßigen Abständen in der Endokrinologischen Sprechstunde der Universitätskinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital München vorstellig, 8 Patienten befanden sich in ambulanter Betreuung der Universitätskinderklinik Tübingen. Von den 40 Knaben mit Hypopituitarismus konnte in 15 Fällen neben dem hGH-Mangel ein zusätzlicher Ausfall der Gonadotropine festgestellt werden. Wie unter Punkt 1.4. bereits ausführlich dargestellt, blieb bei diesen Patienten ein spontaner Pubertätseintritt aus. Eine sexuelle Entwicklung konnte man erst durch die Zufuhr von Geschlechtshormonen erreichen (exogen induzierte Pubertät). In 25 Fällen war die gonadotrope Funktion intakt, es konnte somit ein spontaner Pubertätsbeginn beobachtet werden (endogene Pubertät).

Bei den Patienten mit exogen induzierter Pubertät war achtmal ein zusätzlicher TSH-Ausfall, einmal ein zusätzlicher ACTH-Mangel sowie fünfmal ein vollständiger Ausfall des Hypophysenvorderlappens (Panhypopituitarismus) zu verzeichnen. Alle Patienten zeigten einen kompletten hGH-Ausfall.

In der Gruppe der Patienten mit endogener Pubertät konnte man in 15 Fällen einen isolierten hGH-Mangel nachweisen, in 10 Fällen wurden weitere Hormonausfälle diagnostiziert: Bei acht Personen beobachtete man einen TSH-Mangel, bei einer Person ein ADH-Defizit und bei einer weiteren Person einen TSH- und ACTH-Ausfall ohne klinische

Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz. Von den insgesamt 25 Patienten wurde bei neun Knaben ein partieller, bei 21 Knaben ein kompletter hGH-Ausfall festgestellt.

Die klinischen Daten aller Patienten sind in den Tabellen 1 und 2 (Anhang) zusammengefaßt.

Die Diagnose "Hypopituitarismus" stützte sich neben einer charakteristischen klinischen Symptomatik (erniedrigte Wachstumsrate, verzögertes Knochenalter, leichte Adipositas, Puppengesicht) auf die radioimmunologische hGH-Bestimmung während mindestens zwei hGH-Stimulationstests: insulininduzierte Hypoglykämie (83), Argininbelastung (43), Clonidinbelastung (30). Da der Zeitpunkt der Diagnosestellung oft schon Jahre zurückliegt, ist in einigen Fällen das Ergebnis nur eines Stimulationstests vorhanden. Als weitere Kriterien für die Diagnose des Hypopituitarismus konnte das positive Ansprechen der Patienten auf eine hGH-Therapie (1,92,110) sowie ein pathologischer Stickstoffretentionstest (73) gewertet werden.

Die Diagnose des Gonadotropinmangels ergab sich klinisch aus dem fehlenden Eintritt der Pubertät. Bei einigen Patienten konnte die Diagnose durch einen pathologischen Ausfall des LHRH-Tests erhärtet werden (11,20,45).

Für die Entwicklung des hypophysären Minderwuchses war in drei Fällen ein Schädeltrauma verantwortlich. In 20 Fällen fand sich anamnestisch ein pathologischer Geburtsverlauf: 11 Patienten mit Geburt aus Beckenendlage, ein Patient mit Zangengeburt, zwei Patienten mit Querlage, ein Patient mit

pathologischem Armvorfall, zwei Patienten mit Nabelschnurkomplikationen, drei Patienten mit intrauteriner Asphyxie (Tabellen 1,2 - Anhang). In 17 Fällen blieb der Hypopituitarismus ätiologisch ungeklärt.

Patienten mit Hypopituitarismus aufgrund eines Tumors (Craniopharyngeom) oder einer Radiatio des Schädels wurden in die Analyse nicht einbezogen, da in vielen Fällen die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz erst bei einem späten chronologischen Alter klinisch manifest wurde. Außerdem ist eine ungünstige Beeinflussung des Wachstums durch eine zusätzlich durchgeführte aggressive Chemotherapie nicht auszuschließen.

Die Knaben waren zu Beginn des Beobachtungszeitraums (Pubertätsbeginn) durchschnittlich 16.7 Jahre alt (11.9 - 29.8). Zu diesem Zeitpunkt befanden sie sich unterschiedlich lange unter hGH-Therapie (11 - 166 Monate; $\bar{x}$ = 77 Monate). Die Therapie mit Wachstumshormon wurde kontinuierlich bis zum Erreichen eines adulten Knochenalters durchgeführt. Bei den Knaben mit Gonadotropinmangel leitete man ab einem Knochenalter von 13 Jahren eine Testosterontherapie ein, um den Pubertätswachstumsschub und die sexuelle Entwicklung zu induzieren. In den Fällen mit sekundärer Hypothyreose (TSH-Mangel) wurde eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormon vorgenommen. Der Patient mit Diabetes insipidus erhielt während des Behandlungszeitraums DDAVP. Eine Corticoidmedikation war bei keinem Patienten notwendig, da klinisch keine Zeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz erkennbar waren.

Methodik =====

Wie bereits dargestellt, wurde in dieser Studie der Wachstumsverlauf von 40 Knaben mit hypophysärem Minderwuchs von Beginn der Pubertät bis zum Erreichen eines adulten Knochenalters analysiert. Die Patienten wurden dabei in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe besteht aus Patienten mit endogener Pubertät (hGH-Mangel, intakte Gonadotropinsekretion), die andere Gruppe setzt sich aus Knaben mit exogen induzierter Pubertät (hGH- und Gonadotropin-Mangel) zusammen. In beide Gruppen wurden auch Patienten mit einem zusätzlichen TSH- und/oder ACTH-Ausfall aufgenommen, da

1. im Falle einer sekundären Hypothyreose eine adäquate Schilddrüsenhormonsubstitution durchgeführt wurde und bei einer euthyreoten Schilddrüsenfunktionslage keine negativen Auswirkungen auf das Längenwachstum zu befürchten sind (34,54,78,89).
2. im Falle eines ACTH-Mangels keine klinischen Zeichen einer Nebennierenunterfunktion auftraten und deshalb eine Corticoidmedikation (mit all ihren nachteiligen Einflüssen auf die Größenzunahme) entbehrlich war (93).

Die Ermittlung von Körpergröße und Körpergewicht erfolgte vierteljährlich. Die Entwicklung des äußeren Genitale sowie der Pubesbehaarung wurden anhand der fünf Stadien von Marshall und Tanner (62) beurteilt. Mittels des Orchidometer nach Prader wurde das Testesvolumen geschätzt (109). Als spontaner Pubertätsbeginn wurde bei den Patienten mit intakter Gonadotropinsekretion der Zeitpunkt definiert, ab dem ein Hodenvolumen von

mindestens 4 ml beobachtet werden konnte. Bei Patienten mit Gonadotropinmangel war der Pubertätsbeginn durch das erstmalige Sichtbarwerden der Pubesbehaarung nach Testosteronsubstitution festgelegt. Jährliche Berechnungen des Knochenalters wurden nach der TW2:RUS Methode von Tanner und Whitehouse (98) durchgeführt.

Alle erhobenen Befunde wurden in Formblätter eingetragen (Abbildungen 5 und 6). Jedes Formblatt umfaßt einen Behandlungszeitraum von einem Jahr. Die so ermittelten Daten wurden in einen Computer eingegeben und nach statistischen Gesichtspunkten analysiert.

STUDIE WACHSTUMSHORMONMANGEL TOBINGEN/MÜNCHEN

1. Fixe Daten

1. Code (Klinik; 1=Tü, 2=Mü; Pat=3stellig |_|_|_|_|
2. Geburtsdatum |_|_|_|_|_|_|_|
3. Geschlecht (1=m; 2=w) |_|
4. Gestationsdauer (Wo.) |_|_|_|_|
5. Länge bei Geburt (cm) |_|_|_|_|
6. Gewicht bei Geburt (g) |_|_|_|_|_|
7. Geburtsverlauf (1=normal, 2=patholog.) |_|
Art der Pathologie (in Worten).....
.....
8. Größe des Vaters (cm) |_|_|_|_|_|
9. Größe der Mutter (cm) |_|_|_|_|_|
9. a. Spätpubertät (Vater oder/und Mutter) 1=ja, 0=nein |_|
10. Klassifikation der hypothal./hypophys. Ausfälle
10. 1. WH-Mangel (1=komplett 5 ng/ml; 2=part. 5-10 ng/ml) |_|
2. TSH (1=normal; 2=pathol.; 3=unbekannt) |_|
3. ACTH (dto.) |_|
4. LH (dto.) |_|
5. FSH (dto.) |_|
6. NN-Androgene (dto.) |_|
7. ADH (dto.) |_|
8. Prl. (dto.) |_|

Weitere Angaben zur Klassifikation (in Worten)..

.....
.....

11. Untersuchungsdatum	_____
12. Alter bei Untersuchung (J, dez.)	_____
13. Behandlungsperiode (98=Erstvorstellung; 99=Therapiebeginn; sonst 1,2,3...n)	_____
14. Größe (cm)	_____
15. Gewicht (kg)	_____
16. Wachstumsgeschwindigkeit seit Vorunters. (cm/J)	_____
17. Knochenalter (TW2-RUS) (J,dez.)	_____
18. PH (Tanner-Stage)	_____
19. B (Tanner-Stage)	_____
20. Testesvolumen, mittleres (ml)	_____
21. Gesamtdauer der Behandlung mit hGH (Mo.)	_____
22. Therapie während der zurückliegenden Behandlungsperiode	
22. 1. Wachstumshormon, Dosis (E/Wo.)	_____
2. Wachstumshormon, Injektionen/Wo. (n)	_____
3. Schilddrüsenhormon	
(1=nicht nötig, nicht erhalten; 2=nötig, nicht erhalten;	
3=nötig, erhalten; 4=nicht nötig, erhalten)	_____
Dosis (ug/die)	_____
4. Anabolika, Testosteron (1-4 wie 22.3)	_____
Medikament.....; Dosis (mg/die)	_____
5. Östrogene (1-4 wie 22.3)	_____
Medikament.....; Dosis (ug/die)	_____
6. Corticoide (1-4 wie 22.3)	_____
Medikament.....; Dosis (mg/die)	_____
7. andere Medikamente (1=ja; 2=nein)	_____
Art der Medikamente (in Worten).....	
.....	
8. hGH-Pause (1=ja; 0=nein)	_____

Abbildung 6: Formblatt 2 der Studie

5. Ergebnisse

=====

5.1. Endgröße

Bei den 40 Knaben mit hypophysärem Minderwuchs wurde am Ende der hormonellen Substitutionstherapie eine durchschnittliche Endgröße von 161.6 cm (140.0 - 177.8 cm) erreicht. 23 Patienten zeigten eine Körpergröße von mehr als 160 cm, bei 6 Patienten lag die Endgröße sogar über 170 cm.

Die durchschnittliche Endgröße bei Knaben mit endogener Pubertät betrug 159.9 cm (142.5-169.0 cm). Patienten mit exogen induzierter Pubertät erreichten im Mittel eine Endgröße von 164.4 cm (140.0 - 177.8 cm) (Tabelle 3, Anhang). Im Durchschnitt zeigten die Knaben mit exogen induzierter Pubertät also ein besseres Endresultat als diejenigen mit endogener Pubertät. Trotzdem konnte bei einem statistischen Vergleich beider Gruppen kein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

Wie bereits ausführlich dargelegt, erstreckt sich der Normalbereich der Körpergröße im Bereich von Mittelwert $\pm$ 2 Standardabweichungen. Wie aus Abbildung 7 hervorgeht, lag das Endresultat von 17 Patienten (42.5%) unterhalb von - 2 Standardabweichungen und das Endresultat von 23 Patienten (57.5%) oberhalb dieses Wertes. Das bedeutet, daß 57.5% der untersuchten Knaben eine normale Körpergröße erreicht haben. Bei 42.5% der Patienten konnte trotz Therapie keine normale Erwachsenengröße und damit ein nur unbefriedigendes Endergebnis erzielt werden. Es bietet sich daher an, die Patienten entsprechend der erreichten Endgröße in zwei Gruppen einzuteilen:

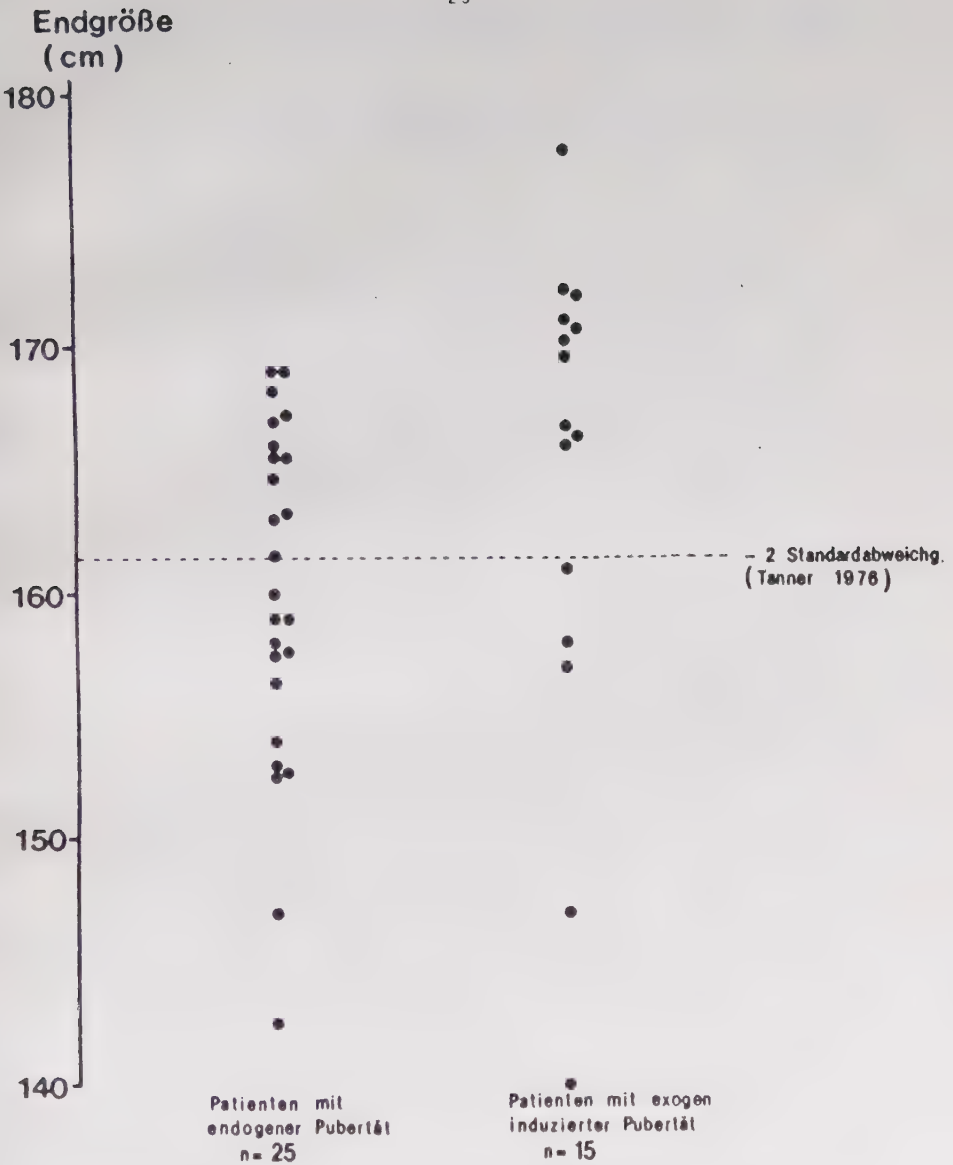


Abbildung 7: Endgrößen von 40 Knaben mit
hypophysärem Minderwuchs (in cm)

Gruppe A: Patienten mit einer Endgröße von ≥ -2 Standardabweichungen (normale Körpergröße).

Gruppe B: Patienten mit einer Endgröße von < -2 Standardabweichungen (unbefriedigende Erwachsenengröße).

In Gruppe A befinden sich 13 Knaben mit endogener Pubertät und 10 Knaben mit exogen induzierter Pubertät. Gruppe B setzt sich aus 12 Patienten mit endogener Pubertät und 5 Patienten mit exogen induzierter Pubertät zusammen. Tabelle 4 (Anhang) veranschaulicht, daß immerhin zwei Drittel aller Patienten mit exogen induzierter Pubertät und nur die Hälfte aller Patienten mit endogener Pubertät eine normale Körpergröße erreichen. Außerdem fällt auf, daß in der Gruppe mit normaler Endgröße die Patienten mit exogen induzierter Pubertät im Mittel ein besseres Endresultat erzielen als Patienten mit endogener Pubertät (169.3 versus 165.3 cm) (Tabelle 3, Anhang). Bei der statistischen Analyse der Daten ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied ($2p < 0.01$).

5.2. Größe bei Pubertätsbeginn

Die 40 Knaben mit Hypopituitarismus zeigten bei Pubertätsbeginn eine Größe von durchschnittlich 146.6 cm (124.6 - 169.0 cm) (Tabelle 5, Anhang). Die Patienten mit endogener Pubertät waren zu diesem Zeitpunkt 142.4 cm (124.6 - 160.5 cm), die Patienten mit exogen induzierter Pubertät 153.6 cm (129.5 - 169.0 cm) groß. Bei einem statistischen Vergleich beider Patientengruppen ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied ($2p < 0.002$).

Zwischen der Größe bei Pubertätsbeginn und der

erreichten Endgröße konnte man einen auffälligen Zusammenhang beobachten. So zeigte Patient Nr. 7 bei einer Größe von 125.1 cm zu Beginn der Pubertät eine Endgröße von nur 142.5 cm. Im Gegensatz dazu konnte man bei Patient Nr. 30 zu Pubertätsbeginn schon eine Größe von 160.0 cm und am Ende der Therapie eine Größe von 172.0 cm feststellen. Wie die Abbildungen 8 und 9 veranschaulichen, besteht zwischen der Größe zu Pubertätsbeginn und der Endgröße bei Patienten mit endogener Pubertät eine statistisch hochsignifikante Korrelation ($r = 0.739$; $2p < 0.0001$). Bei Patienten mit exogen induzierter Pubertät ergibt sich zwischen den genannten Größen ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($r = 0.539$; $2p < 0.05$). Je mehr Größe bis zum Pubertätsbeginn erreicht wird, desto höher liegt also die zu erwartende Endgröße. Auf der anderen Seite geht eine geringe Größe zu Beginn der Pubertät mit einer nur unbefriedigenden Endgröße einher.

In Gruppe A (Patienten mit normaler Endgröße) wurde zu Pubertätsbeginn für Patienten mit endogener Pubertät eine Größe von 149.0 cm, für Patienten mit exogen induzierter Pubertät eine Größe von 156.9 cm ermittelt (Tabelle 5, Anhang). In Gruppe B (Patienten mit unbefriedigenden Endresultaten) erreichten die Knaben mit endogener Pubertät zum gleichen Zeitpunkt nur eine Größe von 135.3 cm und Knaben mit exogen induzierter Pubertät eine Größe von 148.0 cm (Tabelle 5, Anhang).

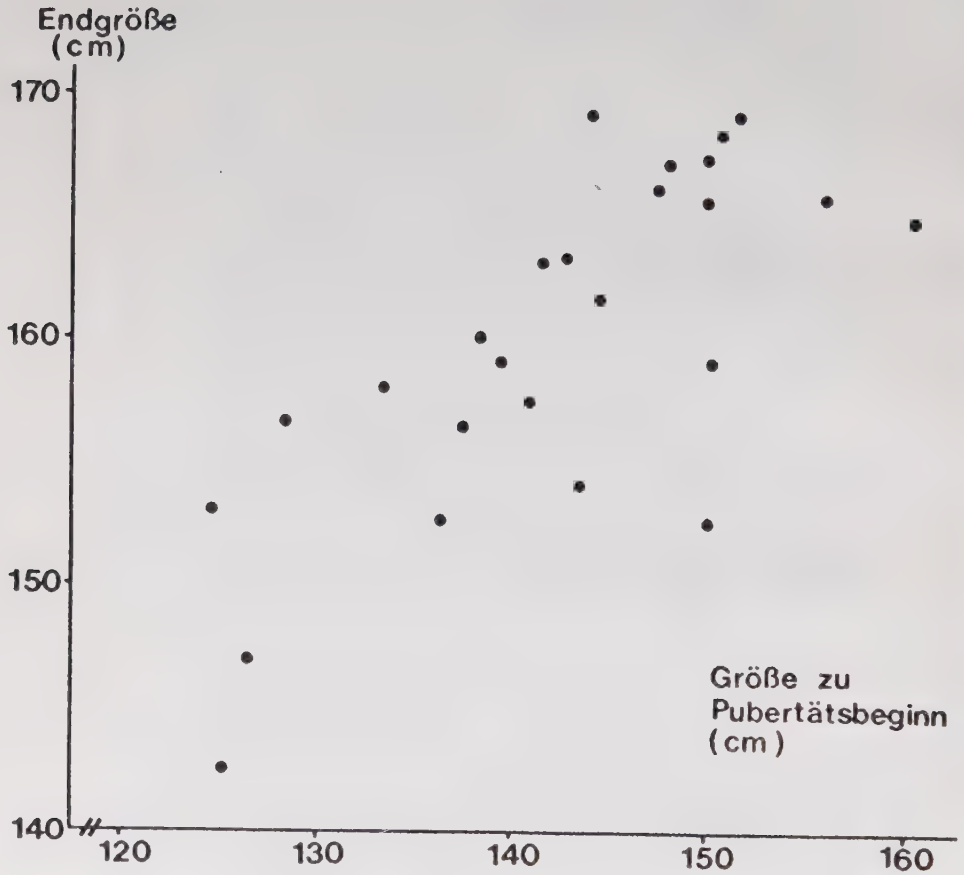


Abbildung 8: Korrelation zwischen Größe zu Pubertätsbeginn und Endgröße bei Patienten mit endogener Pubertät ($r = 0.739$; $2p < 0.0001$)

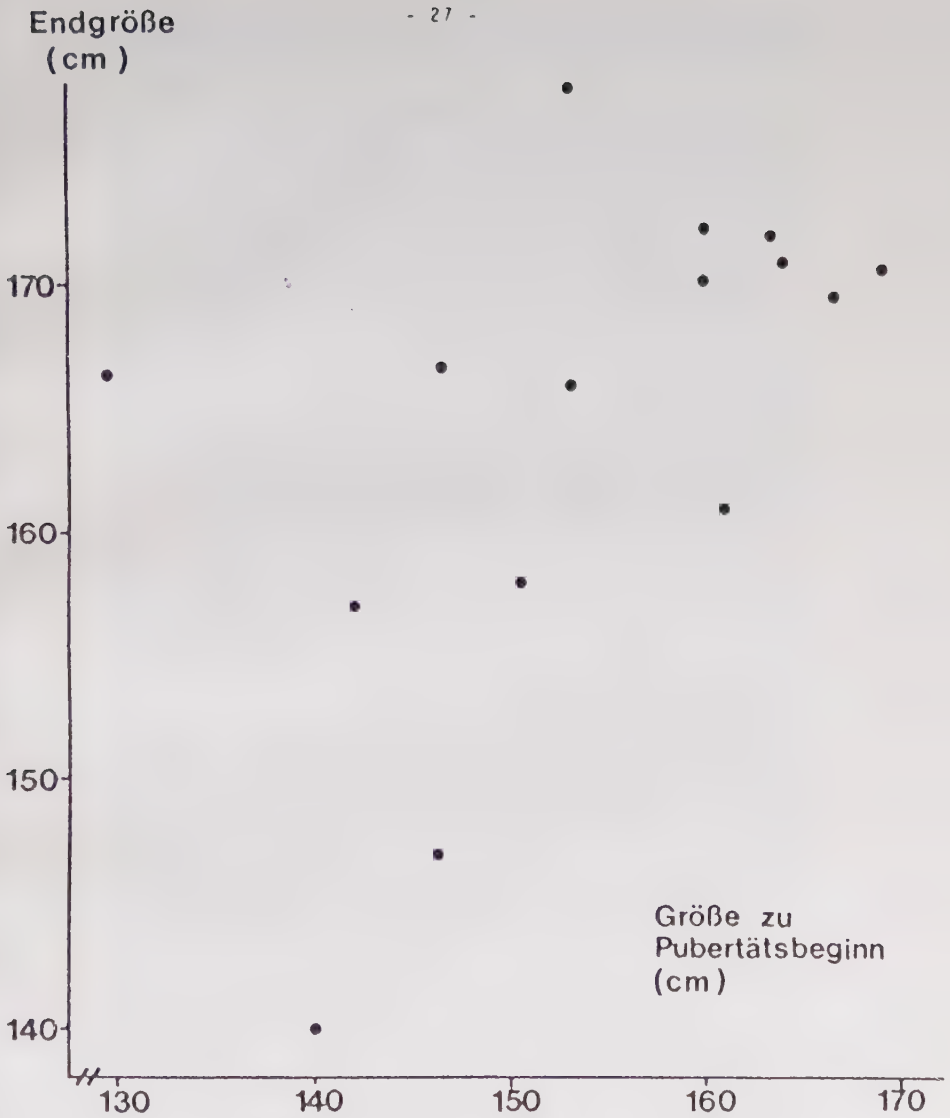


Abbildung 9 : Korrelation zwischen Größe zu Pubertätsbeginn und Endgröße bei Patienten mit exogen induzierter Pubertät ($r = 0.539$; $2p < 0.05$)

5.3. Größenzuwachs vom Pubertätsbeginn bis zum Erreichen der Endgröße

Aus Tabelle 6 (Anhang) ist ersichtlich, daß bei den 40 untersuchten Knaben mit Hypopituitarismus vom Auftreten der ersten Pubertätszeichen bis zum Erreichen der Endgröße ein durchschnittlicher Größenzuwachs von 14.9 cm erfolgte. Knaben mit endogener Pubertät wuchsen nach Pubertätsbeginn noch 17.5 cm, bei Patienten mit exogen induzierter Pubertät war ein nachfolgendes Wachstum von nur 10.7 cm zu verzeichnen. Nach dem Sichtbarwerden der ersten Pubertätszeichen fand also bei Patienten mit endogener Pubertät im Durchschnitt mehr Längenwachstum statt als bei Patienten mit exogen induzierter Pubertät.

Betrachtet man die Patienten nach ihrer Zugehörigkeit zu Gruppe A (Patienten mit normaler Endgröße) bzw. Gruppe B (Patienten mit unbefriedigender Endgröße), so kommt man zum gleichen Ergebnis: In Gruppe A ergab sich für Knaben mit endogener Pubertät ein Größenzuwachs von 16.3 cm, für Knaben mit exogen induzierter Pubertät von nur 12.5 cm. Noch deutlicher wird der Unterschied bei den Patienten in Gruppe B. Hier steht einem Längenzuwachs von 18.8 cm bei endogener Pubertät ein Längenzuwachs von nur 4.7 cm bei exogen induzierter Pubertät gegenüber.

5.4. Wachstumsraten während der Pubertät

Tabelle 7 (Anhang) gibt einen Überblick über die Wachstumsraten der 40 Patienten mit Hypopituitarismus während der Pubertät.

Bei Pubertätsbeginn wurde eine durchschnittliche

Wachstumsrate von 4.9 cm pro Jahr gemessen. Patienten mit endogener Pubertät waren zu diesem Zeitpunkt mit einer Geschwindigkeit von 4.7 cm pro Jahr, Patienten mit exogen induzierter Pubertät von 5.2 cm pro Jahr gewachsen. Gegenüber der Wachstumsgeschwindigkeit 1 Jahr vor Beginn der Pubertät ergab sich für beide Gruppen keine wesentliche Veränderung. 1 Jahr nach Pubertätsbeginn kam es bei Patienten mit endogener Pubertät zu einer Steigerung der Wachstumsraten von 4.7 cm auf 6.9 cm pro Jahr. Bei Patienten mit exogen induzierter Pubertät war ein geringfügiger Abfall von 5.2 cm auf 4.7 cm pro Jahr festzustellen. Der statistische Vergleich der Wachstumsraten 1 Jahr nach Pubertätsbeginn ergab einen hochsignifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ($2p < 0.02$). Die maximale Wachstumsgeschwindigkeit (PHV) der 40 Knaben mit hypophysärem Minderwuchs betrug im Mittel 7.4 cm pro Jahr. Für Patienten mit endogener Pubertät lag sie bei 7.7 cm pro Jahr, bei Patienten mit exogen induzierter Pubertät wurde eine PHV von durchschnittlich 6.9 cm pro Jahr erreicht.

Die Wachstumsraten der Patienten mit guten (Gruppe A) bzw. schlechten Endergebnissen (Gruppe B) sind in Tabelle 8 (Anhang) dargestellt.

1 Jahr vor Pubertätsbeginn lag die Wachstumsgeschwindigkeit für alle Patienten aus Gruppe A und für Knaben mit endogener Pubertät aus Gruppe B mit 4.3, 4.9 und 4.7 cm pro Jahr gleich hoch. Nur die Patienten mit exogen induzierter Pubertät aus Gruppe B zeigten mit 3.8 cm pro Jahr eine geringere Wachstumsrate. Die Knaben mit exogen induzierter Pubertät aus Gruppe A

steigerten ihre Wachstumsrate bis zum Auftreten der ersten Pubertätszeichen von 4.9 auf 5.8 cm pro Jahr, während sich für alle anderen Patienten keine wesentliche Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit ergab. 1 Jahr nach Pubertätsbeginn steigerten die Patienten mit endogener Pubertät ihre Wachstumsgeschwindigkeit von 4.6 auf 7.2 cm pro Jahr (Gruppe A) bzw. von 4.8 auf 6.6 cm pro Jahr (Gruppe B). Bei den Knaben mit exogen induzierter Pubertät aus Gruppe A beobachtete man einen leichten Abfall der Wachstumsrate von 5.8 auf 4.1 cm pro Jahr, während man bei den Knaben mit exogen induzierter Pubertät aus Gruppe B einen geringen Anstieg von 3.8 auf 4.8 cm pro Jahr feststellen konnte. Die Patienten mit endogener Pubertät erreichten mit 7.6 cm pro Jahr (Gruppe A) bzw. 7.8 cm pro Jahr (Gruppe B) praktisch die gleiche PHV. Im Gegensatz dazu lag die PHV bei Patienten mit exogen induzierter Pubertät niedriger: Für Gruppe A ermittelte man eine PHV von 6.9 cm pro Jahr, in Gruppe B wurde mit 5.8 cm pro Jahr die niedrigste PHV gemessen.

Zwischen den Wachstumsraten 1 Jahr nach Pubertätsbeginn bzw. zum Zeitpunkt der PHV und der Endgröße konnte weder für Patienten mit endogener noch für Patienten mit exogen induzierter Pubertät eine statistisch signifikante Korrelation festgestellt werden. Dagegen ergab sich für alle Patienten zwischen der PHV und dem puberalen Größenzuwachs eine statistisch hochsignifikante Korrelation ($2p < 0.001$; $r = 0.711$).

5.5. Knochenalter (KA) und chronologisches Alter (CA) während der Pubertät

Die 40 minderwüchsigen Patienten traten mit einem chronologischen Alter von durchschnittlich 16.7 Jahren (KA 13.1 Jahre) in die Pubertät ein. Knaben mit endogener Pubertät waren zu diesem Zeitpunkt 15.5 Jahre (KA 12.5 Jahre), Knaben mit exogen induzierter Pubertät bereits 18.6 Jahre (KA 14.1 Jahre) alt (Tabelle 9, Anhang). Für Patienten mit exogen induzierter Pubertät konnte zu Beginn der sexuellen Entwicklung also ein höheres Knochenalter festgestellt werden. Bei einem statistischen Vergleich der beiden Patientengruppen ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied ($2p < 0.02$).

Bei eingehender Analyse der Daten beobachtete man bei Patienten mit endogener Pubertät zwischen dem Knochenalter zu Pubertätsbeginn und der Endgröße eine statistisch signifikante Korrelation ($2p < 0.05$; $r = 0.548$). Wie Abbildung 10 zeigt, geht ein höheres Knochenalter bei Auftreten der ersten Pubertätszeichen mit einer höheren Endgröße einher, während ein sehr niedriges Knochenalter mit einem schlechteren Endresultat vergesellschaftet ist. Zwischen dem chronologischen Alter zu Beginn der körperlichen Entwicklung und der Endgröße konnte dagegen kein statistischer Zusammenhang ermittelt werden.

Die höchsten Wachstumsraten (PHV) wurden bei Knaben mit endogener Pubertät im Alter von 16.9 Jahren, bei Knaben mit exogen induzierter Pubertät mit 19.2 Jahren, also bei einem höheren chronologischen Alter, gemessen (Tabelle 9, Anhang). Das Zeitintervall vom Auftreten der ersten Puber-

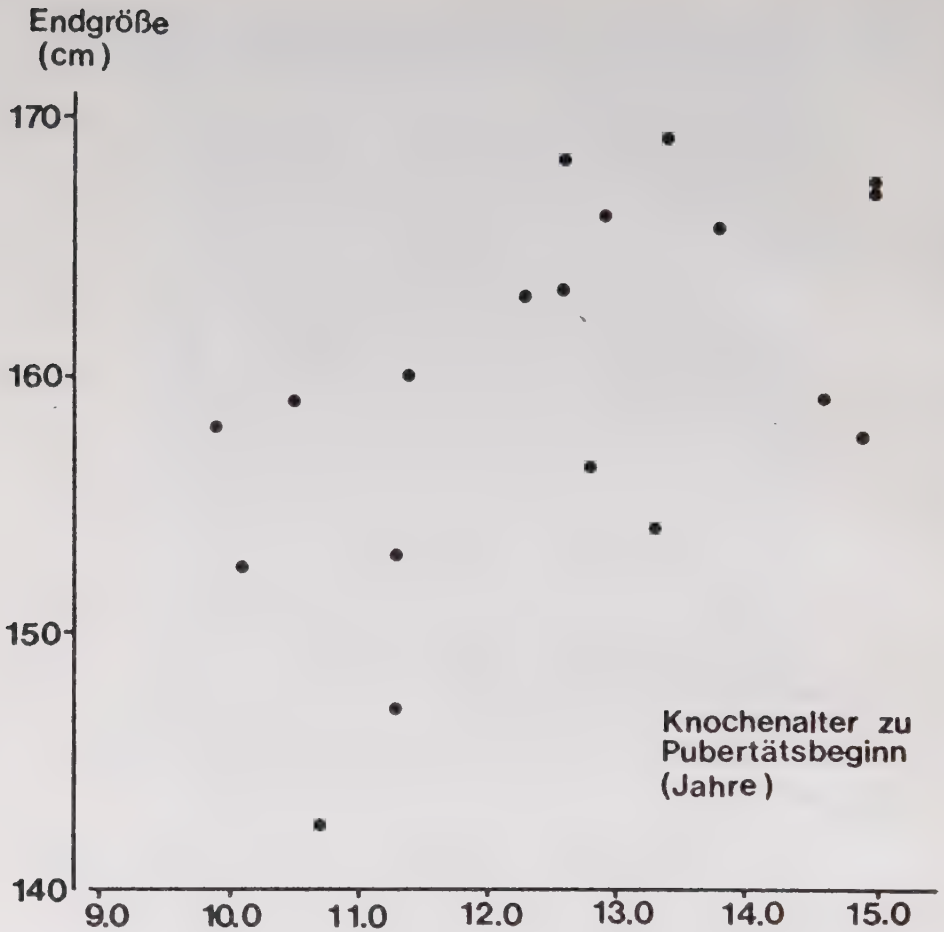


Abbildung 10: Korrelation zwischen Knochenalter zu Pubertätsbeginn und Endgröße bei Knaben mit endogener Pubertät ($r = 0.548$; $2p < 0.05$)

tätsmerkmale bis zum Erreichen der PHV betrug also bei Knaben mit endogener Pubertät durchschnittlich 1.4 Jahre, bei Knaben mit exogen induzierter Pubertät war dieser Zeitraum mit 0.6 Jahren deutlich kürzer. Das Knochenalter zum Zeitpunkt der PHV war für Patienten mit exogen induzierter und endogener Pubertät mit 14.9 bzw. 14.7 Jahren praktisch identisch. Das Knochenalter bei Erreichen der maximalen Wachstumsgeschwindigkeit und die PHV waren nicht miteinander korreliert.

Der zeitliche Ablauf des Wachstums während der Pubertät ist in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

In Gruppe A (Patienten mit guten Endresultaten) wurde zu Beginn der sexuellen Entwicklung für Patienten mit endogener Pubertät ein Knochenalter von 13.6 Jahren, für Patienten mit exogen induzierter Pubertät ein Knochenalter von 13.9 Jahren ermittelt (Tabelle 10, Anhang). In Gruppe B (Patienten mit unbefriedigender Endgröße) lag das Knochenalter für Knaben mit endogener Pubertät mit 11.6 Jahren gegenüber einem Knochenalter von 14.5 Jahren bei Knaben mit exogen induzierter Pubertät deutlich niedriger. Das Knochenalter bei Erreichen der PHV war für alle Mitglieder der Gruppe A und B mit 14.9; 15.1; 14.5 und 14.7 Jahren beinahe identisch (Tabelle 11, Anhang).

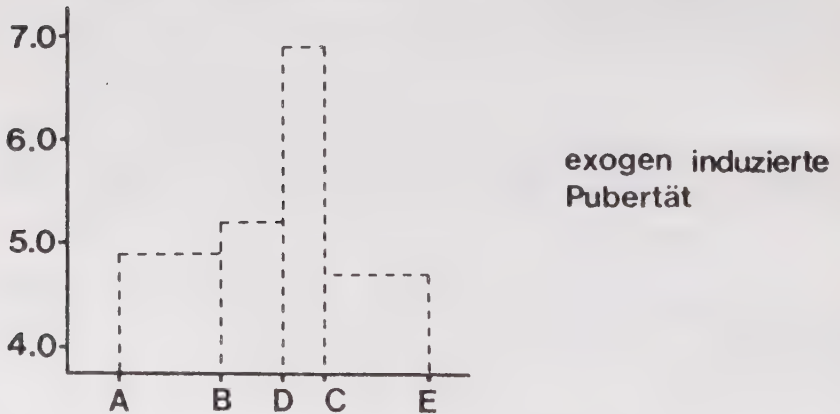
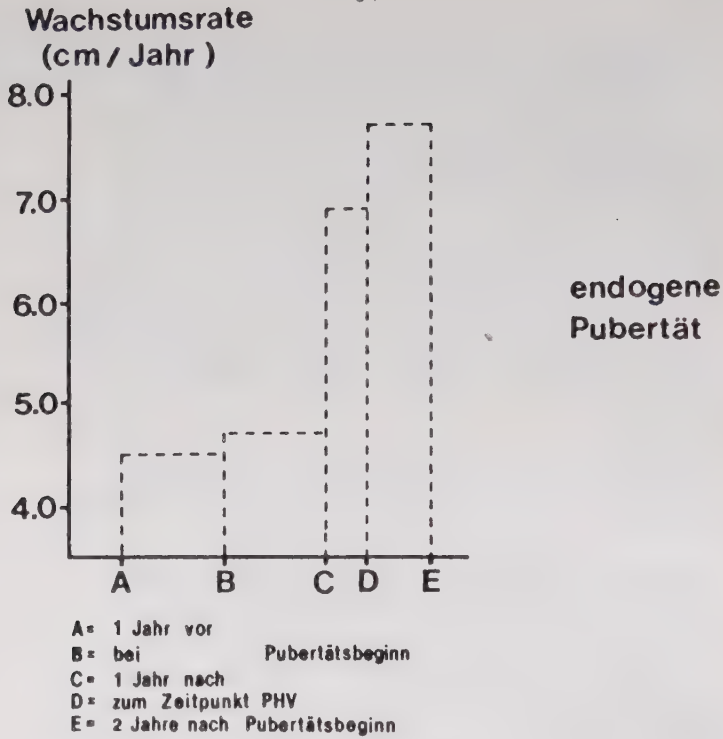


Abbildung 11: Wachstumsraten während der Pubertät von Patienten mit endogener und exogen induzierter Pubertät (angegeben wurde die mittlere Wachstumsrate in cm pro Jahr)

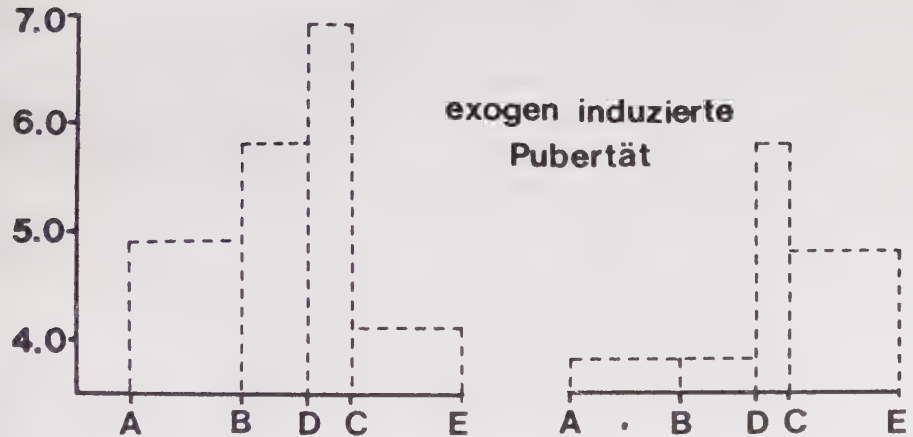
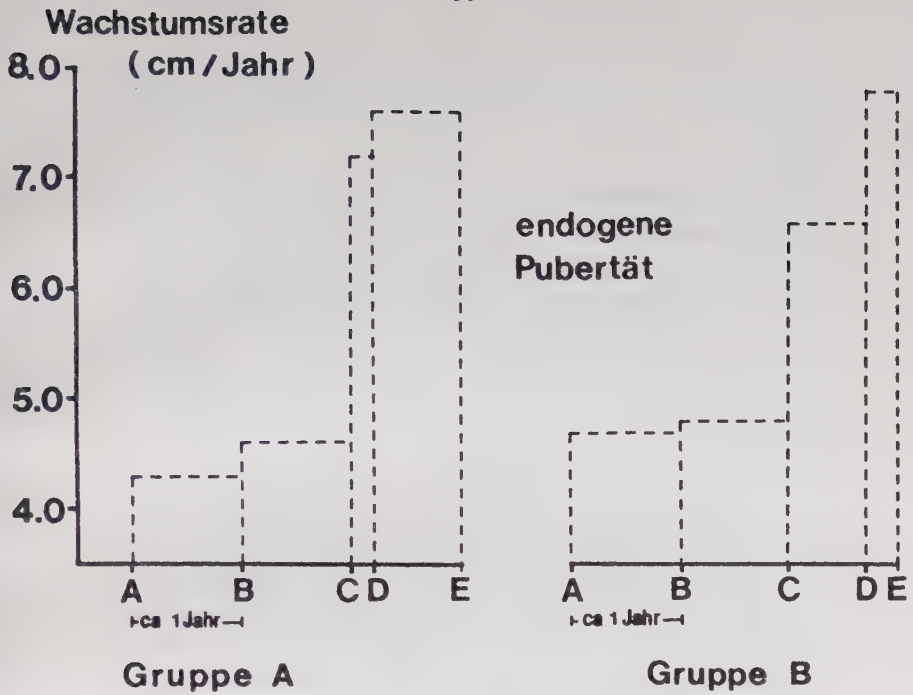


Abbildung 11: Wachstumsraten von Patienten mit (Fortsetzung) endogener und exogen induzierter Pubertät der Gruppe A (normale Endgröße) und Gruppe B (unbefriedigende Endgröße) (in cm pro Jahr)

6 Diskussion
=====

6.1. Endgröße

In der vorliegenden Arbeit wurde die Größenentwicklung von 40 männlichen Patienten mit Hypopituitarismus von Beginn der sexuellen Entwicklung bis zum Abschluß des Längenwachstums verfolgt. Im folgenden soll der für die Betroffenen wohl wichtigste Parameter - die Endgröße - diskutiert werden. Die End- bzw. Erwachsenengröße lag bei unseren 40 minderwüchsigen Knaben bei durchschnittlich 161.6 cm.

Andere Autoren gaben in der letzten Zeit ebenfalls die Endresultate der hormonellen Substitutionstherapie ihrer Patienten mit hypophysärem Minderwuchs bekannt (10,16,27,28,41,54,68,78,111). Die Patientengruppen der einzelnen Untersucher sind sehr verschieden sowohl in bezug auf ihre klinischen Daten zu Therapiebeginn (CA, KA, Grösse, Ausmaß der hypothalam-hypophysären Insuffizienz usw.) als auch in Hinblick auf das Therapieregimen (Höhe der zugeführten GH-Dosis, Behandlungsdauer usw.). Vergleiche zwischen den verschiedenen Studien erscheinen aus diesem Grund nur bedingt möglich. Interessanterweise konnten trotz der Heterogenität der Untersuchungen vergleichbare Endgrößen festgestellt werden.

Die mittlere Endgröße der 15 männlichen Patienten der Züricher Gruppe um Zuppinger ist mit 161.4 cm nahezu identisch mit unseren Endresultaten (111).

Lenko gab für seine 11 Knaben mit Hypopituita-

rismus eine Erwachsenengröße von durchschnittlich 162.1 cm bekannt (54).

Eine Ausnahme bildet lediglich die Gruppe von Job et al., die für 25 Knaben eine Endlänge von nur 156.2 cm verzeichnen konnte (41). Die Ursache für die geringe Endgröße dürfte hier darin begründet sein, daß die hormonelle Substitutionstherapie bereits vor Erreichen eines adulten KA beendet worden war.

Bei einem Vergleich der Patienten mit endogener und exogen induzierter sexueller Entwicklung fällt wider Erwarten auf, daß die Endgröße bei endogen ablaufender Pubertät im Durchschnitt ungünstiger ausfällt als bei exogen induzierter Pubertät (159.9 cm versus 164.4 cm). Eigentlich hätte man ein gegenteiliges Ergebnis erwartet. Patienten mit endogener Pubertät haben neben einer gestörten hGH-Sekretion eine intakte gonadotrope Funktion. Bei Patienten mit exogen induzierter sexueller Entwicklung besteht sowohl ein hGH- wie auch ein Gonadotropin-Defizit. Für die Ausprägung eines normalen Pubertätswachstumsschubes (PWS) sind jedoch beide Hormone -hGH und Gonadotropine- notwendig. Da eine hormonelle Substitutionstherapie die physiologische Hormonssekretion nie vollständig ersetzen kann, sollte man meinen, daß Patienten mit einem zweifachen Defizit (exogen induzierte Pubertät) ein schlechteres Endresultat zeigen als Patienten mit nur einem Hormonausfall (endogene Pubertät). Doch unsere Beobachtung wird durch zahlreiche Berichte anderer Untersucher bestätigt.

Bourguignon und Mitarbeiter, die sich in den

letzten Jahren intensiv mit dem Wachstum während der Pubertät auseinandergesetzt haben, fanden für minderwüchsige Probanden (GHD) mit spontan ablaufender Pubertät eine Erwachsenengröße von 158.6 cm. Bei Patienten, deren körperliche Entwicklung durch eine Testosteronsubstitution eingeleitet wurde, beobachteten sie eine Endgröße von 162.9 cm (10).

Lenko konnte ebenfalls zeigen, daß Patienten mit intakter Gonadotropinsekretion kleiner blieben als diejenigen mit zusätzlichem Gonadotropindefizit (54).

Job kam zu dem Ergebnis, daß die endogen gesteuerte Pubertät einen ungünstigen Einfluß auf die Endgröße ausübt (41).

Die Analyse von Frisch ergab, daß Kinder mit einer zusätzlichen gonadotropen Insuffizienz eine bessere Prognose in Hinblick auf die Erwachsenengröße haben (27).

Bei Burns waren die Endgrößen von Patienten mit hGH-Defizit und zusätzlichem Gonadotropinausfall ebenfalls in einem besseren Bereich angesiedelt als die Endlängen von Patienten mit isoliertem hGH-Mangel (16).

Galatzer et al. konnten bei isoliertem hGH-Mangel am Ende der Wachstumsperiode eine Größe von 157.9 cm gegenüber 162.0 cm bei multiplen Hormonausfällen beobachten (28).

Ranke fand heraus, daß die Gruppe mit einer akzeptablen Erwachsenengröße vor allem von Patien-

ten mit multiplen Ausfällen des Hypophysenvorderlappens gebildet wird (78).

Bei Milner liegt die Endgröße von 47 % aller Patienten mit IGHD (isolated growth hormone deficiency), aber von 60 % aller Patienten mit MPH (multiple pituitary hormone deficiency) im Normalbereich (68).

Lediglich die Züricher Gruppe um Zuppinger konnte in bezug auf die Erwachsenengröße keinen Unterschied zwischen einer spontan ablaufenden bzw. exogen induzierten Pubertät feststellen (11).

Bei einem Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen von Burns, Galatzer, Ranke und Milner muß berücksichtigt werden, daß aus den Veröffentlichungen der genannten Autoren nicht klar hervorgeht, inwieweit die multiplen hormonellen Ausfälle auch eine gonadotrope Insuffizienz beinhalten. Wie Untersuchungen von Brasel et al. zeigen, ist jedoch in 70 % der Fälle von MPH mit einem Gonadotropinmangel zu rechnen (12). Bei Zuppinger zeigen sogar alle Patienten mit multipler hypophysärer Insuffizienz einen Ausfall der Gonadotropine (11). Aus den genannten Gründen ist es vertretbar, Patienten mit multiplen Ausfällen der Adenohypophyse und Patienten mit exogen induzierter Pubertät gleichzusetzen.

23 von insgesamt 40 Patienten d.h. 57 % des eigenen Patientenguts erreichten eine normale Erwachsenengröße. Umgekehrt bedeutet dies, daß die endgültige Körpergröße bei 43 % unserer Patienten außerhalb des Normalbereiches zu liegen kam. In Übereinstimmung mit den vorliegenden Ergeb-

nissen konnten andere Autoren für etwa die Hälfte ihrer Probanden eine Endgröße innerhalb des Normalbereichs feststellen (16,41,68,78,111).

Da eine relativ große Anzahl von Personen mit normalen Endergebnissen einer fast ebenso großen Anzahl von Probanden mit unbefriedigenden Resultaten gegenübersteht, bietet sich eine Unterteilung in die Patientengruppen A und B an. Gruppe A umfaßt dabei alle Probanden, deren Endgröße innerhalb des Normalbereichs d.h. bei bzw. oberhalb von -2 Standardabweichungen liegt. Gruppe B setzt sich aus Patienten zusammen, deren Erwachsenengröße außerhalb des Normalbereichs d.h. unterhalb von -2 Standardabweichungen liegt. In Gruppe A zeigen Knaben mit endogener Pubertät eine endgültige Körpergröße von 165.3 cm. Knaben mit exogen induzierter Pubertät erreichen sogar 169.3 cm. Weiterhin fällt auf, daß zwei Drittel aller Patienten mit exogener Pubertät, aber nur die Hälfte der Probanden mit endogener Pubertät eine Größe oberhalb von -2 Standardabweichungen erzielen. Offenbar haben Patienten mit exogen induzierter Pubertät nicht nur eine bessere Chance, eine normale Erwachsenengröße zu erzielen, sondern auch die Gelegenheit innerhalb des Normalbereiches größer zu werden als Patienten mit endogen gesteuertem Pubertätsablauf. In Gruppe B wurde bei Knaben mit endogener Pubertät eine Größe von durchschnittlich 154.1 cm, bei Knaben mit exogen induzierter sexueller Entwicklung 152.6 cm festgestellt. An dieser Stelle mag die sehr niedrige durchschnittliche Größe bei Knaben der letztgenannten Gruppe auffallen. Eine geringe Anzahl von Patienten sowie eine breite Streuung der Endgrößen innerhalb dieser Gruppe sind dafür verantwortlich.

Zu Beginn unserer Überlegungen konnten wir zeigen, daß Patienten mit exogen induzierter körperlicher Entwicklung insgesamt eine bessere Endgröße erreichen als Patienten mit endogen gesteuertem Pubertätsablauf. Wie wir gerade gesehen haben, darf dies nicht zu dem voreiligen Schluß führen, daß allein durch die Tatsache einer medikamentös induzierten Pubertät eine gute Endgröße garantiert ist. Bei einigen Patienten dieser Gruppe blieb ja der gewünschte Therapieerfolg aus. Trotz Zufuhr von Sexualhormonen konnte ein nur unbefriedigendes Endergebnis festgestellt werden. Zwangsläufig stellt sich nun die Frage nach möglichen Ursachen einer guten bzw. schlechten Endgröße.

6.2. Bedeutung der Größe zu Pubertätsbeginn sowie des PWS für die Endgröße

6.2.1. Analyse der Wachstumsperiode bei Patienten mit normaler Endgröße

Welche Faktoren kann man dafür verantwortlich machen, daß bei Patienten der Gruppe A eine Endgröße im Normbereich gesunder Vergleichspersonen erreicht wurde? Um eine Antwort auf diese Frage zu erhalten, erscheint es zweckmäßig unsere Patienten mit gesunden, normalwüchsigen Kindern zu vergleichen.

Patienten mit endogener Pubertät waren zu Beginn der sexuellen Reifung durchschnittlich 149.0 cm groß. Der Größenzuwachs im Rahmen des PWS betrug im Mittel 16.3 cm. Dadurch ergab sich für die Knaben eine endgültige Körpergröße von 165.3 cm. Nach Angaben von Tanner läßt sich bei gesunden Kindern zu Pubertätsbeginn eine Größe von 146.1 cm feststellen. Um eine durchschnittliche Erwach-

senengröße von 173.6 cm zu erreichen, erfolgt während der Pubertät ein Größenzuwachs von durchschnittlich 27.6 cm. Bei einem Vergleich beider Gruppen ergibt sich für die Größe zu Pubertätsbeginn ein nahezu identischer Wert. Der wesentliche Unterschied liegt offenbar im Größenzuwachs, der ab Beginn der sexuellen Reifung erfolgt (Tabelle 12, Anhang).

Bei Patienten mit exogen induzierter Pubertät konnte zu Beginn der körperlichen Reifung eine Größe von 156.9 cm festgestellt werden. Bis zum Ende der Wachstumsperiode fand ein Größenzuwachs von durchschnittlich 12.5 cm statt. Die Endgröße liegt daher bei 169.3 cm. Zu Beginn der Pubertät waren die Patienten mit exogen induzierter Pubertät gegenüber einem normalwüchsigen Kind um durchschnittlich 10.8 cm größer, während der Größenzuwachs im Mittel um 15.1 cm geringer ausfiel als bei Gesunden und um 3.8 cm geringer als bei Patienten mit Spontanpubertät (Tabelle 12, Anhang).

Für das Erreichen einer normalen Erwachsenengröße war bei unseren Probanden die Größe zu Pubertätsbeginn von ausschlaggebender Bedeutung. Gegenüber gesunden Vergleichspersonen war der Größenzuwachs von Beginn der Pubertät bis zum Erreichen eines adulten Knochenalters d.h. der PWS deutlich reduziert. Der im Vergleich zu normalen Kindern zu niedrige Längenzuwachs konnte durch ein optimales Wachstum bis zum Pubertätsbeginn so weit ausgeglichen werden, daß eine Endgröße innerhalb des Normalbereichs resultierte. Besonders deutlich kommt dies bei Patienten mit exogen induzierter Pubertät zum Ausdruck.

Zusammenfassend läßt sich feststellen: Eine normale Körpergröße zu Pubertätsbeginn garantiert

auch bei deutlich reduziertem PWS eine akzeptable Endgröße.

6.2.2. Analyse der Wachstumsperiode bei Patienten mit unbefriedigender Endgröße

In Analogie zu Punkt 6.2.1. soll im folgenden nach Ursachen gefahndet werden, warum ein großer Teil der Patienten eine nicht akzeptable Endgröße erreicht hat. Auch hier bietet sich ein Vergleich mit normalwüchsigen Kindern an.

Patienten mit endogener Pubertät, bei denen am Ende der Therapie ein unbefriedigendes Endresultat von durchschnittlich 154.1 cm beobachtet wurde, waren zu Beginn der körperlichen Entwicklung 135.3 cm groß. Der Größenzuwachs, bedingt durch den PWS, betrug also im Durchschnitt 18.8 cm. Wie bereits zuvor erwähnt, liegt die Größe zu Pubertätsbeginn bei normalwüchsigen Knaben bei durchschnittlich 146.1 cm, der anschließende Größenzuwachs bei 27.6 cm und die Erwachsenengröße bei 173.6 cm (Tabelle 13, Anhang). Bei einem Vergleich beider Personengruppen ergab sich für Knaben mit endogener Pubertät eine deutlich geringere Größe zu Pubertätsbeginn. Darüberhinaus war das Ausmaß des anschließenden PWS erheblich reduziert. Die Ursache für die ungünstige Endgröße liegt also sowohl im Wachstum vor der Pubertät als auch im Wachstum während der Pubertät begründet.

Bei Patienten mit exogen induzierter Pubertät und unbefriedigender Endgröße zeigte sich mit einer Größe von durchschnittlich 148.0 cm zu Beginn der sexuellen Entwicklung ein durchaus normaler Wert. Leider war im vorliegenden Fall nur noch ein geringfügiger Längengewinn von 4.7 cm

zu beobachten, sodaß eine Endgröße von lediglich 152.6 cm resultierte. Mit einem Größenzuwachs von 4.7 cm war der PWS praktisch nicht mehr existent (Tabelle 13, Anhang). Wie wir bei Patienten mit guten Endresultaten gesehen haben, ist eine Größe von 148.0 cm zu Pubertätsbeginn eine gute Ausgangsposition um eine akzeptable Endgröße zu erreichen. Voraussetzung dazu ist jedoch das Vorhandensein eines PWS, der zwar in seinem Ausmaß deutlich reduziert sein kann, aber nicht vollständig fehlen darf. Die Ursache für das schlechte Endergebnis ist offenbar durch den fehlenden bzw. verschwindend geringen PWS bedingt.

6.2.3. Therapeutische Empfehlungen

Wie wir in der vorangehenden Analyse des Wachstums der eigenen Patienten gesehen haben, stellt die Körpergröße zu Beginn der sexuellen Entwicklung eine entscheidende Variable für die Endgröße dar. Kinder, die zu Beginn der Pubertät bereits bei einer höheren Größe angelangt waren, erreichten am Ende der hormonellen Substitutionstherapie auch eine entsprechend bessere Erwachsenengröße. Kinder mit einer niedrigeren Größe zum betreffenden Zeitpunkt zeigten auch eine schlechtere Endgröße. Die statistische Analyse der vorliegenden Daten ließ eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Größe zu Pubertätsbeginn und der Erwachsenengröße erkennen. Diese Beobachtung traf sowohl für Patienten mit endogener als auch für Patienten mit exogen induzierter Pubertät zu ($2p < 0.0001$; $r = 0.739$ bzw. $2p < 0.05$; $r = 0.539$).

Folglich gewinnt das präpubertäre Wachstum eine enorme Bedeutung für die Therapie. Um bis zum Beginn der Pubertät möglichst viel an Längenzu-

wachs zu erreichen, sollte die hGH-Substitutions-therapie des hypophysären Minderwuchses möglichst frühzeitig einsetzen. Ein früher Therapiebeginn hat jedoch zugleich eine rechtzeitige Diagnosestellung zur Bedingung. Auch wenn der prozentuale Anteil des Hypopituitarismus unter allen Minderwuchsformen relativ klein ist, sollte dennoch durch geeignete diagnostische Methoden ein Mangel an hGH nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden. Nur auf diese Weise kann vermieden werden, wertvolle Zeit in Hinblick auf das präpuberale Wachstum zu verlieren. Dies ist insbesondere bei Patienten mit hGH-Mangel und spontan ablaufender Pubertät von Bedeutung, da hier der Pubertätsbeginn einer endogenen Steuerung unterliegt. Bei Patienten, bei denen die sexuelle Entwicklung durch exogen zugeführtes Testosteron eingeleitet wird, besteht zumindest der Vorteil einer gewissen Steuerungsmöglichkeit. Der Zeitpunkt der Steroidmedikation und damit der Pubertätsbeginn kann individuell gewählt werden. Neben der Forderung nach einem frühzeitigen Therapiebeginn mit hGH sollte demnach bei Patienten mit zusätzlichem Gonadotropinmangel darauf geachtet werden, daß die Testosteronsubstitution zu einem optimalen Termin begonnen wird. Erst ab einer akzeptablen Körpergröße sollte man sich dazu entschließen, mit Geschlechtshormonen die sexuelle Reifung und den PWS zu induzieren.

Was das puberale Wachstum betrifft, hat die vorliegende Analyse gezeigt, daß bei Patienten mit unbefriedigender Endgröße, ja sogar bei Patienten mit normaler Endgröße der Größenzuwachs niedriger liegt als bei gesunden Kindern. Damit stellt sich die Frage, ob es Möglichkeiten gibt, dieses Defizit auszugleichen. Finkelstein konnte bei gesunden

Kindern im Laufe der Pubertät ein Ansteigen der endogenen hGH-Sekretion nachweisen (25). Ausgehend von dieser Untersuchung könnte bei Patienten mit Hypopituitarismus eine schrittweise Erhöhung der hGH-Dosis während der Pubertätsphase den PWS stark verbessern. Ob ein solches Therapieregimen auch tatsächlich eine weitere Steigerung des PWS und damit eine bessere Endgröße ermöglichen kann, sollte Aufgabe zukünftiger klinischer Studien sein.

6.3. Bedeutung des Knochenalters zu Pubertätsbeginn für die Endgröße

6.3.1. Analyse des Knochenalters zu Pubertätsbeginn

Die Auswertung der vorliegenden Daten ergab einen weiteren interessanten Gesichtspunkt. Es fiel auf, daß ein höheres Knochenalter bei Einsetzen der sexuellen Reifung mit einer besseren Endgröße gekoppelt war und umgekehrt. So wurden bei Patienten mit endogener Pubertät die ersten Pubertätsmerkmale bei einem Knochenalter von 12.5 Jahren beobachtet. Am Ende der Therapie war eine Körpergröße von 159.9 cm zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu wurde bei Patienten mit Gonadotropinmangel erst im Alter von 14.1 Jahren die pubertäre körperliche Entwicklung induziert. Die endgültige Körpergröße lag bei 164.4 cm (Tabelle 14, Anhang). Die oben genannte Aussage wird durch die statistische Analyse der Daten zumindest für Patienten mit endogener Pubertät unterstützt. Für diese Patientengruppe konnte eine positive Korrelation zwischen dem Knochenalter zu Pubertätsbeginn und der Endgröße nachgewiesen werden ($2p < 0.05$; $r = 0.548$). Für Knaben mit exogen induzierter Pubertät war

kein derartiger Zusammenhang erkennbar.

Bei einer genaueren Beurteilung unserer Patienten nach guten und schlechten Endergebnissen konnten in Bezug auf das Knochenalter zu Pubertätsbeginn weitere Informationen gewonnen werden. Wenn wir uns zunächst den klinischen Daten von Patienten mit unbefriedigenden Endergebnissen zuwenden: Bei Patienten mit endogen ablaufender Pubertät hatte ein relativ niedriges Knochenalter von 11.6 Jahren, bei Patienten mit exogen induzierter Pubertät ein relativ weit fortgeschrittenes Knochenalter von 14.5 Jahren einen ungünstigen Einfluß auf die Erwachsenengröße. Demgegenüber lassen sich für Patienten mit guten Endresultaten nahezu identische Werte für das Knochenalter zu Beginn der körperlichen Entwicklung ermitteln: Knaben mit endogen ablaufender Pubertät traten bei einem Knochenalter von 13.6 Jahren in die Pubertät ein, bei Knaben mit exogen induzierter Pubertät wurde die sexuelle Reifung bei einem Knochenalter von 13.9 Jahren induziert. Um eine akzeptable Endgröße zu erreichen, ist offenbar ein bestimmtes, sozusagen optimales Knochenalter notwendig. Das bei Beginn der Pubertät als ideal anzusehende Knochenalter war in dieser Studie mit knapp 14 Jahren erreicht.

Aus den bisherigen Überlegungen geht klar hervor, daß für die Endgröße nicht ein einzelner Faktor allein, sondern das Zusammenspiel mehrerer Variablen von Bedeutung ist. Hier kommen vor allem die Größe und das Knochenalter zu Pubertätsbeginn sowie das Wachstum während der Pubertät zum Tragen. Ein weit fortgeschrittenes Knochenalter zu Pubertätsbeginn war auf der einen Seite von einer optimalen Größe zu diesem Zeitpunkt begleitet. Auf der anderen Seite war dadurch das verbleibende

Wachstumspotential während des PWS verschwindend gering, eine Tatsache, die eine überaus negative Auswirkung auf die Endgröße hatte (z.B. Patienten mit exogen induzierter Pubertät, Tabelle 14, Ziffer 6, Anhang). Im Gegensatz dazu erlaubte ein relativ niedriges Knochenalter bei Auftreten der ersten Reifezeichen das beste Wachstum während der Pubertät. Das gute Wachstum während dieser Zeit war aber außerstande, ein extrem niedriges präpuberales Wachstum (ausgedrückt durch die Größe zu Pubertätsbeginn) auszugleichen (z.B. Patienten mit endogen ablaufender Pubertät, Tabelle 14, Ziffer 5, Anhang). Bei einem Knochenalter von knapp 14 Jahren (13.6 und 13.9) waren die Auswirkungen in Hinblick auf das präpuberale Wachstum wie auch auf den PWS außerordentlich günstig. Die Endgrößen lagen im Normalbereich gesunder Vergleichspersonen (endogene und exogen induzierte Pubertät, Tabelle 14, Ziffer 3 und 4, Anhang).

6.3.2. Therapeutische Empfehlungen

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann für die Praxis folgende Empfehlung abgeleitet werden: Der Beginn der Substitutionstherapie mit Geschlechtshormonen sollte sowohl die Größe wie auch das Knochenalter der Patienten berücksichtigen. Sexualsteroidoide sollte man in erster Linie dann einsetzen, wenn eine akzeptable Größe erreicht wurde. Einen exakten Schwellenwert, ab dem nur gute Endgrößen resultieren, konnte man weder für die Größe noch das Knochenalter ermitteln. Allerdings scheint eine Mindestgröße von knapp 150 cm und ein Knochenalter von knapp 14 Jahren bei Einleitung der Pubertät einen günstigen Einfluß auf das Therapieergebnis zu haben. Es muß aber ausdrücklich

betont werden, daß eine konsequente engmaschige Überwachung des Knochenalters auf alle Fälle gewährleistet sein sollte. Denn eine überstürzte Reifung des Skeletts mit all ihren negativen Folgen auf das Längenwachstum und die Endgröße möchte man ja gerade bei diesen Patienten unter allen Umständen vermeiden.

In diesem Zusammenhang spielt vermutlich auch die Testosterondosis zu Beginn der Pubertätsinduktion eine nicht unbedeutende Rolle. Eine schnell fortschreitende Skelettreifung und ein vorzeitig erfolgender Epiphysenfugenschluß kann Folge einer überhöhten Testosterondosis sein. Wie Untersuchungen von Knorr et al. verdeutlichen, kommt es bei gesunden Knaben ausgehend von einem niedrigen präpubertären Wert während der Pubertätsphase zu einem starken Anstieg des Plasmatestosteronspiegels (47). Es bietet sich aus diesem Grund an, die Substitutionstherapie mit Sexualsteroiden den physiologischen Verhältnissen anzupassen: Zunächst sollte man mit einer niedrigen Testosterondosis beginnen und im weiteren Verlauf eine Dosissteigerung durchführen. Damit könnte das Risiko eines vorzeitigen Epiphysenfugenschlusses umgangen werden.

Bei Knaben mit endogen ablaufender Pubertät könnte man den kurzfristigen Einsatz von Antiandrogenen wie Cyproteronacetat in Erwägung ziehen, falls die sexuelle Reifung schon bei einer noch geringen Körpergröße einsetzen sollte.

6.4. Bedeutung der peak height velocity (PHV) für die Endgröße

In den vorangehenden Punkten wurde der Einfluß verschiedener Parameter auf die Endgröße disku-

tiert. Dabei konnte gezeigt werden, daß der durch den PWS bedingte Größenzuwachs eine nicht unbedeutende Rolle für die endgültige Körpergröße spielt. In diesem Zusammenhang wäre es von Interesse, inwieweit die maximale Wachstumsgeschwindigkeit oder peak height velocity (PHV), die den Gipfel des PWS charakterisiert, die Endgröße in irgendeiner Form beeinflußt. Um diese Frage zu klären, wurde eine statistische Analyse durchgeführt. Sie ergab keine Korrelation zwischen der PHV und der Endgröße. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, zumal wir von normalwüchsigen Kindern wissen, daß keinerlei Zusammenhang zwischen der maximalen Wachstumsrate und der Erwachsenengröße besteht (51). Nichtsdestotrotz erbrachte die statistische Analyse einen wichtigen Gesichtspunkt. Zwischen der PHV und dem Größenzuwachs während der Pubertät konnte eine hochsignifikante Korrelation ermittelt werden ($2p < 0.001$; $r = 0.711$). Je höher die PHV, desto größer das Ausmaß des PWS und umgekehrt. Damit stellt die PHV einen wichtigen, wenn auch indirekten Parameter für das Wachstum während der Pubertät dar. Bei Patienten mit GHD (growth hormone deficiency) und exogen induzierter sexueller Entwicklung tritt die PHV im Durchschnitt 0.6 Jahre nach Pubertätsbeginn auf. Bei Patienten mit endogener Pubertät kann sie erst zu einem späteren Zeitpunkt, und zwar 1.4 Jahre nach Auftreten der ersten Geschlechtsmerkmale beobachtet werden. Bourguignon kommt in seinen Untersuchungen zu einem ähnlichen Ergebnis. Nach exogener Zufuhr von Testosteron kam es zu einem baldigen Auftreten der PHV. Das allmähliche Ansteigen der endogenen Testosteronproduktion bewirkt demgegenüber ein verzögertes Auftreten der maximalen Wachstumsrate (10).

Bei Patienten, deren sexuelle Entwicklung durch Testosteron eingeleitet wurde, besitzt die PHV somit prognostische Wertigkeit: Wenn es binnen eines Jahres nach Beginn der hormonellen Medikation nicht zu einem deutlichen Anstieg der Wachstumsraten im Sinne einer PHV kommt, kann nicht mehr mit einem normalen PWS gerechnet werden. Der durch die Pubertät bedingte Größenzuwachs ist stark reduziert. Ob dies eine negative Auswirkung auf die Endgröße hat, hängt dann in erster Linie von der individuellen Größe und dem Knochenalter zu Pubertätsbeginn ab.

6.5. Die Bedeutung verschiedener Variablen für die Endgröße im Literaturvergleich

Bereits seit einigen Jahren beschäftigen sich verschiedene Untersucher mit Variablen, die bei Patienten mit hypophysärem Minderwuchs einen positiven oder negativen Einfluß auf die Endgröße ausüben. Überraschend erscheint dabei die Tatsache, daß bis auf die Arbeitsgruppe um Bourguignon keiner der Autoren zwischen den Auswirkungen einer endogenen bzw. exogen induzierten Pubertät differenziert.

Aus den eigenen Untersuchungen geht hervor, daß die Größe und das Knochenalter zu Beginn der sexuellen Entwicklung sowie das Wachstum während der Pubertät für die Endgröße wichtige Faktoren darstellen. Nicht eine einzelne Variable allein, sondern vielmehr das geordnete Zusammenspiel der drei genannten Parameter ist dabei von besonderer Bedeutung.

In Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen kam

Bourguignon ebenfalls zu dem Ergebnis, daß die Erwachsenengröße von der Größe zu Pubertätsbeginn abhängig ist. Darüberhinaus konnte er weder zwischen dem Knochenalter zu Beginn der sexuellen Entwicklung und der Endgröße, noch zwischen dem Wachstum während der Pubertät und der Endgröße einen Zusammenhang aufzeigen (10).

Burns et al. vertreten die Meinung, daß sowohl die Größe zu Beginn der hGH-Therapie als auch die Elterngröße (im Sinne einer genetischen Komponente) die Endgröße beeinflussen. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie war bei ihren Patienten keine Korrelation zwischen Knochenalter und endgültiger Körpergröße nachweisbar (16).

Nach den Erfahrungen der Züricher Gruppe um Zuppinger war das Endergebnis der hormonellen Substitutionstherapie um so besser, je niedriger das Knochenalter und je ausgeprägter der Rückstand des Knochenalters zu Beginn der hGH-Therapie war (44,111).

Auch für Milner stellt das Knochenalter zu Beginn der hGH-Therapie einen entscheidenden Faktor dar (68).

Wie Zuppinger und Milner mißt auch Job dem Knochenalter bei Aufnahme der hGH-Behandlung große Bedeutung für die Endgrößenentwicklung zu. Je retardierter das Knochenalter zu Therapiebeginn, desto günstiger die Endlängenprognose und umgekehrt (41).

Aus Rankes Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß das Knochenalter zu Beginn der hGH-Therapie

keinen Einfluß auf die Endgröße ausübt, wohl aber die Größe zu Beginn dieser Therapie (78).

Frisch et al. gehen wie Ranke davon aus, daß die endgültige Körpergröße vom Knochenalter bei Aufnahme der hGH-Substitution unabhängig ist. Ein wichtiger Faktor für die Endgröße scheint neben einer genetischen Beeinflussung durch die Elterngröße auch hier die Körpergröße bei Aufnahme der hormonellen Substitutionstherapie zu sein (27).

Im Gegensatz zu allen anderen Untersuchern zieht Lenko die Dauer der hGH-Therapie als relevanten Parameter für eine gute oder schlechte Endlänge in Betracht (54).

Zusammenfassend kann man feststellen, daß neben den von uns genannten Faktoren weitere Variablen existieren, die das Endresultat der hGH-Therapie beeinflussen. Dazu zählt zum einen die Elterngröße, die im Sinne einer genetischen Komponente das Längenwachstum entscheidend prägt. Zum anderen kommt dem Zeitpunkt der hGH-Therapie enorme Bedeutung zu. Je früher die hormonale Substitutionstherapie einsetzt, desto besser sind die Chancen auf eine normale Erwachsenengröße. Es herrscht jedoch große Uneinigkeit darüber, ob dem Knochenalter oder der Größe zu Beginn der hGH-Therapie das größere Gewicht zukommt.

Zusammenfassung

=====

In der vorliegenden Studie sollte der Einfluß der Pubertät auf die Endgröße bei 40 Knaben mit hypophysärem Minderwuchs untersucht werden. Dabei konnte man folgendes feststellen:

- 1) Nach Abschluß der hormonellen Substitutions-
therapie zeigten die Patienten eine Erwachse-
nengröße von durchschnittlich 161.6 cm.
- 2) Patienten mit hGH-Mangel und intakter Gonado-
tropinsekretion (endogene Pubertät) blieben
im Durchschnitt kleiner als Patienten mit
kombiniertem hGH- und Gonadotropinausfall (exo-
gen induzierte Pubertät).
- 3) Bei zwei Drittel aller Probanden mit exogen
induzierter Pubertät, aber nur bei der Hälfte
der Probanden mit endogen ablaufender sexuel-
ler Entwicklung lag die Endgröße im Normbe-
reich gesunder Vergleichspersonen.
- 4) Ein Drittel aller Patienten mit exogen indu-
zierter Pubertät und die Hälfte der Patienten
mit spontan eintretender körperlicher Entwick-
lung zeigten im Gegensatz dazu eine nur unbe-
friedigende Erwachsenengröße.

Bei einem anschließenden Vergleich des Wachstums
der Knaben mit normalem und unbefriedigendem
Therapieergebnis konnten drei Faktoren herausge-
arbeitet werden, denen in Hinblick auf die End-
größe eine enorme Bedeutung zukommt. Es sind dies
im einzelnen die Größe zu Pubertätsbeginn, das
KA zu Pubertätsbeginn sowie das Wachstum während
der Pubertät.

Dem präpuberalen Wachstum kommt in diesem Zusammenhang eine herausragende Bedeutung zu: Zeigten die Probanden eine ausreichende Größe zu Pubertätsbeginn, so konnte trotz eines reduzierten PWS eine normale Endgröße erreicht werden. Daraus darf jedoch nicht geschlossen werden, daß das Wachstum während der Pubertät für die Erwachsenen-größe unbedeutend ist: Bei Patienten, bei denen der PWS in seinem Ausmaß extrem beeinträchtigt war, konnte auch eine normale Größe zu Beginn der sexuellen Entwicklung keine normale Endlänge garantieren.

In den eigenen Untersuchungen war eine Größe von knapp 150 cm zu Beginn der Pubertät eine günstige Ausgangsposition für eine zufriedenstellende Erwachsenenengröße.

Auch dem KA zu Pubertätsbeginn kommt großes Gewicht zu: Ein zu weit fortgeschrittenes KA zu diesem Zeitpunkt beeinträchtigt den darauffolgenden PWS so sehr, daß keine normale Endgröße erzielt werden kann. Beginnt die körperliche Entwicklung bei einem relativ niedrigen KA, so wird das präpuberale Wachstum behindert.

In den eigenen Untersuchungen gestattete ein KA von knapp 14 Jahren sowohl ein adäquates präpuberales wie auch puberales Wachstum.

Aus dem Gesagten ergeben sich für Patienten mit Hypopituitarismus folgende therapeutische Konsequenzen:

- 1) Eine frühzeitige Diagnosestellung und ein baldiger Beginn der hormonellen Substitutionstherapie mit hGH erhöht die Chance auf eine akzeptable Größe zu Beginn der Pubertät. Damit

wird eine gute Ausgangsposition für eine normale Erwachsenengröße geschaffen.

- 2) Bei Patienten mit kombiniertem hGH- und Gonadotropinmangel muß die Einleitung der Pubertät zu einem optimalen Zeitpunkt begonnen werden. Mit der exogenen Zufuhr von Testosteron sollte man so lange warten, bis eine Größe erreicht ist, die eine akzeptable Endgröße in Aussicht stellt. Um den PWS nicht zu gefährden, muß zusätzlich das KA berücksichtigt werden.

Diese Möglichkeit besteht nicht bei Patienten mit intakter gonadotroper Funktion, da in diesen Fällen der Pubertätsbeginn einer endogenen Steuerung unterliegt. Dies erklärt auch die Tatsache, daß Patienten mit exogen induzierter Pubertät ein besseres Therapieergebnis erzielen als Patienten mit endogener körperlicher Entwicklung.

8 Anmerkungen zur Statistik
=====

Die ermittelten Daten wurden mit dem Student-t-Test ausgewertet. Der Student-t-Test kam dabei unter der Annahme einer Gauß'schen Normalverteilung der Daten zur Anwendung. Eine statistische Signifikanz wurde bei $2p < 0.05$ angenommen, d.h. wenn mit mindestens 95 % iger Wahrscheinlichkeit ein systematischer Unterschied zwischen den zu vergleichenden Daten bestand.

Unter Einbeziehung eines noch größeren Krankengutes sollten die vorliegenden Ergebnisse mit Hilfe von Multivarianz-Analysen validisiert werden.

9 Anhang: Tabellen 1 - 14
 =====

Patient Nr.	Hormonausfälle	Ätiologie
1	hGH	intrauterine Asphyxie
2	hGH partiell	Beckenendlage
3	hGH partiell	EPH - Gestose, Asphyxie bei Geburt
4	hGH	Beckenendlage
5	hGH partiell	- - -
6	hGH partiell	Forceps
7	hGH	- - -
8	hGH	Querlage
9	hGH partiell	Asphyxie bei Geburt
10	hGH	mehrfache Nabelschnurumschlingung
11	hGH, TSH	- - -
12	hGH partiell, TSH	- - -
13	hGH, TSH, ADH	- - -

Tabelle 1: Klinische Daten von 25 Patienten mit endogener Pubertät

Patient Nr.	Hormonausfälle	Ätiologie
14	hGH, TSH	Schädeltrauma
15	hGH, TSH	- - -
16	hGH partiell, TSH	- - -
17	hGH, TSH	EPH - Gestose
18	hGH partiell, TSH	Nabelschnurumschlingung
19	hGH partiell, TSH, ACTH	Querlage
20	hGH	- - -
21	hGH	- - -
22	hGH	- - -
23	hGH	- - -
24	hGH	- - -
25	hGH, TSH	- - -

Tabelle 1 (Fortsetzung): Klinische Daten von 25 Patienten mit endogener Pubertät

Patient Nr.	Hormonausfälle	Ätiologie
26	hGH, LH, FSH, ACTH	Beckenendlage, Schädeltrauma
27	hGH, LH, FSH, TSH	- - -
28	hGH, LH, FSH, TSH, ACTH	Beckenendlage
29	hGH, LH, FSH, TSH, ACTH	Beckenendlage
30	hGH, LH, FSH, TSH, ACTH	Beckenendlage
31	hGH, LH, FSH, TSH	Beckenendlage
32	hGH, LH, FSH, TSH	Beckenendlage
33	hGH, LH, FSH	Armvorfall sub partu
34	hGH, LH, FSH, TSH, ACTH	Beckenendlage
35	hGH, LH, FSH, TSH	Beckenendlage
36	hGH, LH, FSH, TSH	- - -
37	hGH, LH, FSH, TSH, ACTH	Schädeltrauma
38	hGH, LH, FSH, TSH	Beckenendlage
39	hGH, LH, FSH, TSH	- - -
40	hGH, LH, FSH, TSH	- - -

Tabelle 2: Klinische Daten von 15 Patienten mit exogen induzierter Pubertät

	Endgröße von Knaben mit endogener Pubertät	Endgröße von Knaben mit exogen induzierter Pubertät	Endgröße der gesamten Gruppe
alle Patienten	159.9	164.4	161.6
Gruppe A (Patienten mit normaler Endgröße)	165.3	169.3	166.9
Gruppe B (Patienten mit unbe- friedigender Endgröße)	154.1	152.6	153.6

Tabelle 3: Durchschnittliche Endgröße von 25 Knaben mit endogener Pubertät sowie 15 Knaben mit exogen induzierter Pubertät - (in cm)

Zahl der Patienten mit
endogener Pubertät

Zahl der Patienten mit
exogen induzierter Pubertät

Gruppe A (Patienten mit normaler Endgröße)	13 (52 %)	10 (67 %)
Gruppe B (Patienten mit unbefriedigender Endgröße)	12 (48 %)	5 (33 %)
alle Patienten	25 (100 %)	15 (100 %)

Tabelle 4: Verteilung der Patienten mit endogener Pubertät und exogen induzierter Pubertät auf die Gruppen A (normale Endgröße) und B (unbefriedigende Endgröße)

Größe zu Pubertätsbeginn (cm)

endogene Pubertät exogen induzierte Pubertät alle

alle Patienten	142.4	153.6	146.6
Gruppe A (Patienten mit normaler Endgröße)	149.0	156.9	152.2
Gruppe B (Patienten mit un- friedigender Endgröße)	135.3	148.0	139.1

Tabelle 5: Durchschnittliche Größe zu Pubertätsbeginn von 25 Knaben mit endogener Pubertät und 15 Knaben mit exogen induzierter Pubertät (in cm)

G r ö ß e n z u w a c h s (c m)
 endogene Pubertät exogen induzierte Pubertät alle

alle Patienten	17.5	10.7	14.9
Gruppe A (Patienten mit normaler Endgröße)	16.3	12.5	14.7
Gruppe B (Patienten mit un- friedigender Endgröße)	18.8	4.7	14.6

Tabelle 6: Größenzuwachs vom Pubertätsbeginn bis zum Erreichen eines adulten Knochenalters für 25 Knaben mit endogener Pubertät und 15 Knaben mit exogen induzierter Pubertät (in cm)

Wachstumsrate	Knaben mit endogener Pubertät	Knaben mit exogen induzierter Pubertät	alle Patienten
1 Jahr vor Pubertätsbeginn	4.5	4.9	4.7
bei Pubertätsbeginn	4.7	5.2	4.9
1 Jahr nach Pubertätsbeginn	6.9	4.7	6.2
PHV (peak height velocity)	7.7	6.9	7.4

Tabelle 7: Wachstumsraten zu verschiedenen Zeitpunkten von 25 Knaben mit endogener Pubertät und 15 Knaben mit exogen induzierter Pubertät (in cm)

- Wachstumsrate ein Jahr vor Pubertätsbeginn (in cm) -
endogene Pubertät exogen induzierte Pubertät alle

alle Patienten	4.5	4.9	4.7
Gruppe A	4.3	4.9	4.6
Gruppe B	4.7	3.8	4.4

- Wachstumsrate bei Pubertätsbeginn (in cm) -
endogene Pubertät exogen induzierte Pubertät alle

alle Patienten	4.7	5.2	4.9
Gruppe A	4.6	5.8	5.1
Gruppe B	4.8	3.8	4.5

Tabelle 8: Wachstumsraten zu verschiedenen Zeitpunkten für Patienten in Gruppe A (normale Endgröße) und in Gruppe B (unbefriedigende Endgröße) - (in cm)

- Wachstumsrate ein Jahr nach Pubertätsbeginn (in cm) -
endogene Pubertät exogen induzierte Pubertät alle

alle Patienten	6.9	4.7	6.2
Gruppe A	7.2	4.1	6.0
Gruppe B	6.6	4.8	6.2

- Maximale Wachstumsgeschwindigkeit (PHV) - (in cm) -
endogene Pubertät exogen induzierte Pubertät alle

alle Patienten	7.7	6.9	7.4
Gruppe A	7.6	6.9	7.3
Gruppe B	7.8	5.8	7.4

Tabelle 8: Wachstumsraten zu verschiedenen Zeitpunkten für Patienten in Gruppe A (normale Endgröße) und in Gruppe B (unbefriedigende Endgröße) - (in cm) (Forts.)

- Chronologisches Alter -
endogene Pubertät exogen induzierte Pubertät alle

bei Pubertätsbeginn	15.5	18.6	16.7
zum Zeitpunkt PHV	16.9	19.2	17.7

- Knochenalter -
endogene Pubertät exogen induzierte Pubertät alle

bei Pubertätsbeginn	12.5	14.1	13.1
zum Zeitpunkt PHV	14.7	14.9	14.8

Tabelle 9: Chronologisches Alter und Knochenalter zu verschiedenen Zeitpunkten für Patienten mit endogener und exogen induzierter Pubertät (in Jahren)

- Chronologisches Alter bei Pubertätsbeginn -
endogene Pubertät exogen induzierte Pubertät alle

alle Patienten	15.5	18.6	16.7
Gruppe A	16.4	18.5	17.3
Gruppe B	14.5	18.5	15.7

- Knochenalter bei Pubertätsbeginn -
endogene Pubertät exogen induzierte Pubertät alle

alle Patienten	12.5	14.1	13.1
Gruppe A	13.6	13.9	13.7
Gruppe B	11.6	14.5	12.6

Tabelle 10: Chronologisches Alter und Knochenalter zu Pubertätsbeginn bei Patienten der Gruppe A (normale Endgröße) und der Gruppe B (unbefriedigende Endgröße) (in Jahren)

- Chronologisches Alter bei PHV -

endogene Pubertät exogen induzierte Pubertät alle

alle Patienten	16.9	19.2	17.7
Gruppe A	17.6	19.1	18.2
Gruppe B	16.2	19.2	16.8

- Knochenalter bei PHV -

endogene Pubertät exogen induzierte Pubertät alle

alle Patienten	14.7	14.9	14.8
Gruppe A	14.9	15.1	15.0
Gruppe B	14.5	14.7	14.6

Tabelle 11: Chronologisches Alter und Knochenalter zum Zeitpunkt PHV (peak height velocity) bei Patienten der Gruppe A und B - (in Jahren)

	Größe zu Pubertätsbeginn	+	puberaler Größenzuwachs	=	Endgröße
normale Knaben	146.1	+	27.6	=	173.6
Knaben mit endogener Pubertät und normaler Endgröße	149.0	+	16.3	=	165.3
Knaben mit exogen induzierter Pubertät und normaler Endgröße	156.9	+	12.5	=	169.3

Tabelle 12: Größe zu Pubertätsbeginn, puberaler Größenzuwachs und Endgröße bei normalen Knaben sowie Knaben mit Hypopituitarismus und normaler Endgröße - (in cm)

	Größe zu Pubertätsbeginn	+	puberaler Größenzuwachs	=	Endgröße
normale Knaben	146.1	+	27.6	=	173.6
Knaben mit endogener Pubertät und unbefriedigender Endgröße	135.3	+	18.8	=	154.1
Knaben mit exogen induzierter Pubertät und unbefriedigender Endgröße	148.0	+	4.7	=	152.6

Tabelle 13: Größe zu Pubertätsbeginn, puberaler Größenzuwachs und Endgröße bei normalen Knaben sowie Knaben mit Hypopituitarismus und unbefriedigender Endgröße - (in cm)

	Knochenalter (Jahre) - bei Pubertätsbeginn -	Größe (cm)	puberaler Größenzuwachs (cm)	Endgröße (cm)
1. <u>alle Patienten mit endogener Pubertät</u>	12.5	142.4	17.5	159.9
2. <u>alle Patienten mit exogen induzierter Pubertät</u>	14.1	153.6	10.7	164.4
3. <u>Patienten mit endogener Pubertät und normaler Endgröße</u>	13.6	149.0	16.3	165.3
4. <u>Patienten mit exogen induzierter Pubertät und normaler Endgröße</u>	13.9	156.9	12.5	169.3
5. <u>Patienten mit endogener Pubertät und unbefriedigender Endgröße</u>	11.6	135.3	18.8	154.1
6. <u>Patienten mit exogen induzierter Pubertät und unbefriedigender Endgröße</u>	14.5	148.0	4.7	152.6

Tabelle 14: Knochenalter und Größe bei Pubertätsbeginn, puberaler Größenzuwachs und Endgröße bei Patienten mit endogener und exogen induzierter Pubertät

10 Literaturangaben
=====

- (1) Aarskog, D.:
Human growth hormone in dwarfism since birth.
Am. J. Dis. Child. 105, 368 (1963)
- (2) Altmann, R.; Pruzanski, W.:
Post-traumatic hypopituitarism: Anterior pituitary
insufficiency following skull fracture.
Ann. Intern. Med. 55, 149 (1961)
- (3) Andersen, E.:
Sexual maturation of Danish school children in
relation to height, sexual development and social
conditions.
Acta paediatr. Scand. Suppl. 185, 97 (1968)
- (4) Antonin, J.M.F.:
Hypothalamo-hypophysärer Zwergwuchs mit spontaner
Pubertät.
Helv. paediat. Acta 16, 267 (1961)
- (5) Aynsley-Green, A.; Zachmann, M.; Prader, A.:
Interrelation of the therapeutic effects of growth
hormone and testosterone on growth in hypopituitarism.
J. Pediatr. 89, 992 (1976)
- (6) Bailey, J.D.; Bain, H.W.; Thompson, M.M.;
Gagliardino, J.J.; Martin, H.M.:
Etiological factors in idiopathic hypopituitary
dwarfism.
Ped. Res. 1, 300 (1967)
- (7) Bierich, J.R.:
Function of adenohypophysis in pituitary dwarfism.
Acta endocrinol. Suppl. 67, 76 (1962)
- (8) Bierich, J.R.:
Ätiopathogenese und klinisches Bild hypothalami-
scher und hypophysärer Wachstumsstörungen.
Mschr. Kinderheilkunde 113, 269 (1965)
- (9) Bistritzer, T.; Theodor, R.; Inbar, D.; Cohen, B.E.;
Sack, J.:
Anterior hypopituitarism due to fracture of the
sella turcica.
Am.J. Dis. Child. 135, 966 (1981)

- (10) Bourguignon, J-P.; Vandeweghe, M.; Vanderschueren-Lodeweyckx, M.; Malvaux, P.; Wolter, R.; du Caju, M.; Ernould, Ch.:
Pubertal growth and final height in hypopituitary boys: a minor role of bone age at onset of puberty.
J. Clin. Endo. Met. 63, 376 (1986)
- (11) Bourguignon, J.P.; Vanderschueren-Lodeweyckx, M.; Wolter, R.; Malvaux, P.; Craen, M.; du Caju, M.V.L.; Ernould, C.; Franchimont, P.:
Hypopituitarism and idiopathic delayed puberty:
A longitudinal study in an attempt to diagnose gonadotropin deficiency before puberty.
J. Clin. Endo. Met 54, 733 (1982)
- (12) Brasel, J.A.; Wright, J.C.; Wilkins, L.; Blizzard, R.M.:
An evaluation of 75 patients with hypopituitarism beginning in childhood.
Am J. Med. 38, 484 (1965)
- (13) Braunstein, G.D.; Kohler, P.O.:
Pituitary function in Hand-Schüller-Christian disease.
New Engl. J. Med. 286, 1225 (1972)
- (14) Braunstein, G.D.; Kohler, P.O.:
Endocrine manifestations of histiocytosis.
Am.J. Pediatr. Hematol. Oncol. 3, 67 (1981)
- (15) Burns, E.C.; Tanner, J.M.; Preece, M.A.; Cameron, N.:
Growth hormone treatment in children with cranio-pharyngeoma. Final growth status.
Clin. Endocrinol. 14, 587 (1981)
- (16) Burns, E.C.; Tanner, J.M.; Preece, M.A.; Cameron, N.:
Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone.
Eur. J. Pediatr. 137, 155 (1981)
- (17) Butenandt, O.:
Partieller Wachstumshormonmangel: Endogener Wachstumshormongehalt und Wirkung von exogen zugeführtem humanen Wachstumshormonen.
Klin. Wschr. 51, 266 (1973)
- (18) Butenandt, O.:
Genetischer und endokriner Minderwuchs.
Deutscher Ärzte - Verlag (1974)
- (19) Butenandt, O.:
Humanes Wachstumshormon, Enke Verlag, Stuttgart (1974)

- (20) Chaussain, J.L.; Garnier, P.E.; Binet, E.; Vassal, J.; Scholler, R.; Job, J.C.:
Effect of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) on the release of gonadotropins in hypophyso-gonadal disorders of children and adolescents. III. Hypopituitarism.
J. Clin. Endo. Met. 38, 58 (1974)
- (21) Crompton, R.M.:
Hypothalamic lesions following closed head injury.
Brain 94, 165 (1971)
- (22) Deller, J.J.; Boulis, M.W.; Harriss, W.E.; Hutsell, T.C.; Garcia, J.F.; Linfoot, J.A.:
Growth hormone response to sex hormone administration in growth retardation.
Am. J. Science 259, 292 (1970)
- (23) Eastman, C.J.; Lazarus, L.; Stuart, M.C.; Carly, J.H.:
The effect of puberty on growth hormone secretion in boys with short stature and delayed adolescence.
Aust. N. Z. J. Med. 2, 154 (1971)
- (24) Ernould, Ch.; Bourguignon, J.P.; Lambrechts, L.; Craen, M.; du Caju, M.; Malvaux, P.; van Vliet, G.; Wolter, R.; Vanderschueren-Lodeweyckx, M.:
Effects of spontaneous and testosterone-induced puberty on height velocity, bone maturation and pubertal development in boys with hypopituitarism during human growth hormone therapy.
In: Pathophysiology of Puberty, p. 315, Cacciari, E.; Prader, A. (eds), Academic Press, London (1980)
- (25) Finkelstein, J.W.; Roffwarg, H.P.; Boyar, R.M.; Kream, J.; Hellmann, L.:
Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone.
J. Clin. Endo. Met. 35, 665 (1972)
- (26) Frasier, S.D.; Hilburn, J.M.; Smith, F.G.:
Effect of adolescence on the serum growth hormone response to hypoglycemia.
J. Pediatr. 77, 465 (1970)
- (27) Frisch, H.; Schober, E.; Waldhauser, F.:
Final height in 22 patients with idiopathic growth hormone (GH) deficiency after longterm treatment with GH.
Ped. Res. Vol. 20, No. 11, 1187 (1986)

- (28) Galatzer, A.; Aran, O.; Beit-Halachmi, N.; Nofar, E.; Robitzek, Y.; Pertzalan, A.; Laron, Z.:
Rehabilitation status of young adults with hGH deficiency after termination of therapy.
Pediatr. adolesc. Endocr., Vol.16, 257, Karger Basel (1987)
- (29) Gasser, Th.; Müller, H.-G.; Köhler, W.; Prader, A.; Largo, R.; Molinari, L.:
An analysis of the mid-growth and adolescent spurts of height based on acceleration.
Ann.Hum. Biol. 12, 129 (1985)
- (30) Gil-Ad, I.; Topper, E.; Laron, Z.:
Oral clonidine as a growth hormone stimulation test.
Lancet ii: 278 (1979)
- (31) Girard, J.; Marelli, R.:
Post-traumatic hypothalamo-pituitary insufficiency.
J. Pediatr. 90, 241 (1977)
- (32) Gnehm, H.E.; Bernasconi, S.; Zachmann, M.:
Posttraumatic anterior pituitary insufficiency in childhood.
Helv. paediat. Acta 34, 529 (1979)
- (33) Goodman, H.G.; Grumbach, M.M.; Kaplan, S.L.:
A comparison of isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiencies in 35 patients with idiopathic dwarfism.
New Engl. J. Med. 278, 57 (1968)
- (34) von Harnack, G.A.; Tanner, J.M.; Whitehouse, R.H.; Rodriguez, C.A.:
Catch-up growth in height and skeletal maturity in children on longterm treatment for hypothyroidism.
Z. Kinderheilk. 112, 1 (1972)
- (35) Hawley, R.R.:
A 67-year old pituitary dwarf.
J. Clin. Endo. 23, 1058 (1963)
- (36) Hochman, I.H.; Laron, Z.:
The effect of methandrostenolone on pituitary growth hormone secretion.
Horm. Metab. Res. 2, 260 (1970)
- (37) Hubble, D.; MacMillan, D.R.:
A study of growth promotion in children.
Arch. Dis. Childh. 37, 518 (1962)

- (38) Illig, R.; Prader, A.:
Effect of testosterone on growth hormone secretion in patients with anorchia and delayed puberty.
J. Clin. Endo. 30, 615, (1970)
- (39) Jambart, S.; Turpin, G.; de Gennes, J.L.:
Panhypopituitarism secondary to head trauma: evidence for a hypothalamic origin of the deficit.
Acta endocr. (Kbh) 23, 264 (1980)
- (40) Jenkins, J.S.; Gilbert, C.J.; Ang, V.:
Hypothalamic-pituitary function in patients with craniopharyngeomas.
J. Clin. Endo. Met. 43, 394 (1976)
- (41) Job, J.C.; Joab, N.; Toublanc, J.E.; Canlorbe, P.:
Résultats à terme des traitements par l'hormone de croissance humaine.
Arch. Fr. Pédiatr. 41, 477 (1984)
- (42) Job, J.C.; Sizonenko, P.C.; Rossier, A.:
Effets du stanozolol sur les retards de croissance.
Arch. Fr. Pédiatr. 24, 761 (1967)
- (43) Josefsberg, Z.; Kauli, R.; Keret, R.; Brown, M.; Bialik, O.; Greenberg, D.; Laron, Z.:
Tests for hGH secretion in childhood: Comparison of response of growth hormone to insulin hypoglycemia and to arginine to children with constitutional short stature in different pubertal stages.
In: Butenandt, O.; Laron, Z.:
Evaluation of growth hormone secretion.
Pediat. adolesc. Endocr. 12, 66, Karger, Basel (1983)
- (44) Joss, E.; Zuppinger, K.; Schwarz, H.P.; Roten, H.:
Final height of patients with pituitary growth failure and changes in growth variables after long term hormonal therapy.
Pediatr. Res. 17, 676 (1983)
- (45) Kelch, R.P.; Markovs, M.; Huss, J.:
LH and FSH responsiveness to intravenous gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in children with hypothalamic or pituitary disorders: lack of effect of replacement therapy with human growth hormone.
J. Clin. Endo. Met. 42, 1104 (1976)
- (46) Klachko, D.M.; Winer, N.; Burns, T.W.; White, J.E.:
Traumatic hypopituitarism occurring before puberty: survival 35 years untreated.
J. Clin. Endo. Met. 28, 1768 (1968)

- (47) Knorr, D.; Bidlingmaier, F.; Butenandt, O.;
Fendel, H.; Ehrh-Wehle, R.:
Plasma testosterone in male puberty.
I. Physiology of plasma testosterone.
Acta Endocr. 75, 181 (1974)
- (48) Korsgaard, O.; Lindholm, J.; Rasmussen, P.:
Endocrine function in patients with suprasellar
and hypothalamic tumours.
Acta Endocr. (Kbh.) 83,1 (1976)
- (49) Largo, R.H.; Prader, A.:
Pubertal development in Swiss boys.
Helv. paed. Acta 38, 211 (1983)
- (50) Largo, R.H.; Prader, A.:
Pubertal development in Swiss girls.
Helv. paed. Acta 38, 229 (1983)
- (51) Largo, R.H.; Gasser, Th.; Prader, A.; Stützle, W.;
Huber, P.J.:
Analysis of the adolescent growth spurt using smoothing
spline functions.
Ann.Hum. Biol. 5, 421 (1978)
- (52) Laron, Z.; Pertzelan, A.; Mannheimer, S.:
Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration
of growth hormone, new inborn error of metabolism?
Isr. J. M. Sc. 2, 152 (1966)
- (53) Laron, Z.; Sarel, R.; Hochberg, Z.:
Puberty in Laron type dwarfism.
In: *Pathophysiology of Puberty*. Cacciari, E.; Prader, A.
(eds), Academic Press, London (1980)
- (54) Lenko, H.L.; Leisti, S.; Perheentupa, J.:
The efficacy of growth hormone in different types of
growth failure. An analysis of 101 cases.
Eur. J. Pediatr. 138, 241 (1982)
- (55) MacGillivray, M.H.; Kolotkin, M.; Munschauer, R.W.:
Enhanced linear growth responses in hypopituitary
dwarfs treated with growth hormone plus androgen
versus growth hormone alone.
Pediat. Res. 8, 103 (1974)
- (56) Malina, R.M.:
Adolescent growth and maturation: selected aspects
of current research.
Yearbook of Physical Anthropology 21, 63 (1978)

- (57) Marshall, W.A.:
Human Growth and its disorder, p.41,
Academic Press, London (1977)
- (58) Marshall, W.A.:
Puberty: In: Human Growth and its Disorders, p. 61,
Academic Press (1977)
- (59) Marshall, W.A.:
Interrelationships of skeletal maturation, sexual
development and somatic growth in man.
Ann. Hum Biol. 1, 29 (1974)
- (60) Marshall, W.A.; Tanner, J.M.:
Puberty. In: Falkner, F.; Tanner, J.M. (eds):
Human Growth, Vol. 2; 2nd edition,
Plenum Press, New York & London (1986)
- (61) Marshall, W.A.; Tanner, J.M.:
Variations in the pattern of pubertal changes in girls.
Arch. Dis. Childh. 44, 291(1969)
- (62) Marshall, W.A.; Tanner, J.M.:
Variations in the pattern of pubertal changes in boys.
Arch. Dis. Childh. 45, 13 (1970)
- (63) Marshall, W.A.:
Human Growth and its disorders, p. 132;
Academic Press, London (1977)
- (64) Martin, L.G.; Clark, J.W.; Connor, T.B.:
Growth hormone secretion enhanced by androgens.
J. Clin. Endo. 28, 425, (1968)
- (65) Martin, L.G.; Grossman, M.S.; Connor, T.B.;
Levitsky, L.L.; Clark, J.W.; Camitta, F.D.:
Effect of androgen on growth hormone secretion and
growth in boys with short stature.
Acta Endocrinol.91, 201 (1979)
- (66) Matson, D.D.:
Craniopharyngeoma.
Clin. Neurosurg. 10, 116 (1962)
- (67) Meyer-Bahlburg, H.F.; Feinmann, J.A.; MacGillivray,
M.H.; Aceto, T.Jr.:
Growth hormone deficiency, brain development and
intelligence.
Am. J. Dis. Childh. 132, 565 (1978)

- (68) Milner, R.D.G.; Preece, M.A.; Tanner, J.M.:
Growth in height compared with advancement in
skeletal maturity in patients treated with human
growth hormone.
Arch. Dis. Childh. 55, 461 (1980)
- (69) Milner, R.D.G.; Russel-Fraser, T.; Brook, C.G.D.;
Cotes, P.M.; Farquhar, J.W.; Parkin, J.M.; Preece, M.A.;
Snodgrass, G.J.A.I.; Stuart Mason, A.; Tanner, J.M.;
Vince, F.P.:
Experience with human growth hormone in Great Britain:
The report of the MCR working party.
Clin. Endocrinol. 11, 15 (1979)
- (70) Paxson, C.L.; Brown, D.R.:
Post-traumatic anterior hypopituitarism.
Pediatrics 57, 893 (1976)
- (71) Pertzelan, A.; Adler-Bier, M.; Kauli, R.; Josefsberg, Z.;
Grunebaum, M.; Horodniceanu, Ch.; Laron, Z.:
Linear growth in hypopituitary patients treated with
hGH after age fifteen.
Acta paediatr. Scand. Suppl. 277, 69 (1979)
- (72) Prader, A.:
Influence of anabolic steroids on growth.
Acta endocr. Suppl. 63, 78 (1961)
- (73) Prader, A.; Illig, R.; Széky, J.; Wagner, H.:
The effect of human growth hormone in hypopituitary
dwarfism.
Arch. Dis. Childh. 39, 535 (1964)
- (74) Prader, A.:
Wachstum und körperliche Entwicklung in der Adoleszenz.
Mschr. Kinderheilkunde 123, 291 (1975)
- (75) Prader, A.:
Pubertätsentwicklung: Was ist normal? Was ist auf-
fallend oder pathologisch?
Helv. paediatr. Acta 38, 197 (1983)
- (76) Preece, M.A.; Baines, M.J.:
A new family of mathematical models describing the
the human growth curve.
Ann. Hum. Biol. 5, 1 (1978)
- (77) Raben, M.S.:
Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone.
J. Clin. Endo. Met. 18, 901 (1958)

- (78) Ranke, M.; Weber, B.; Bierich, J.R.:
Long-term response to human growth hormone in 36
children with idiopathic growth hormone deficiency.
Eur. J. Pediatr. 132, 221 (1979)
- (79) Rimoin, D.L.; Merimee, T.J.; McKusick, V.A.:
Growth-hormone deficiency in man: an isolated
recessively inherited defect.
Science 152, 1635 (1966)
- (80) Rimoin, D.L.; Merimee, T.J.; Rabinowitz, D.;
McKusick, V.A.:
Genetic aspects of clinical endocrinology.
Rec. Prog. Horm. Res. 24, 365 (1968)
- (81) Rolland, A.; Mugnier, E.; Rappaport, R.; Job, J.C.:
Le traitement du nanisme hypophysaire par l'hormone
de croissance humaine. Résultats avant et pendant
la puberté.
Arch. Fr. Pédiatr. 37, 659 (1980)
- (82) Rona, R.J.; Tanner, J.M.:
Etiology of idiopathic growth hormone deficiency in
England and Wales.
Arch. Dis. Childh. 52, 197 (1977)
- (83) Root, A.W.; Rosenfield, R.L.; Bongiovanni, A.M.;
Eberlein, W.R.:
The plasma growth hormone response to insulin induced
hypoglycemia in children with retardation of growth.
Pediatrics 39, 844 (1967)
- (84) Root, A.W.:
Endocrinology of puberty. I. Normal sexual maturation.
J. Pediatr. 83, 1 (1973)
- (85) Sablayrolles, B.; Sanz, M.T.; Mas, B.; Dutau, G.;
Rochiccioli, P.:
Résultats du traitement par l'hormone de croissance.
A propos de trente et une observations d'insuffisance
hypophysaire.
Ann. Pédiatr. 30, 509 (1983)
- (86) Schärer, K.; Habich, H.; Prader, A.:
Wachstumsförderung mit neuen anabolen Steroiden.
Helv. Med. Acta 27, 530 (1960)

- (87) Schwarz, H.P.; Joss, E.; Zuppinger, K.:
Effect of hormonal therapy on growth variables
in hypopituitary patients followed up to final height.
Ped. Res. 12, 1089 (1978)
- (88) Scow, R.O.; Hagan, S.N.:
Effect of testosterone propionate and growth hormone
on growth and chemical composition of muscle and other
tissues in hypophysectomized male rats.
Endocrinology 77, 852 (1965)
- (89) Seip, M.; Trygstad, O.:
Experience with human growth hormone in pituitary
dwarfism.
Acta paediatr. Scand. 55, 287 (1966)
- (90) Seip, M.; van der Hagen, C.B.; Trygstad, O.:
Hereditary pituitary dwarfism with spontaneous puberty.
Arch. Dis. Childh. 43, 47 (1968)
- (91) Simpson, M.E.; Marx, W.; Becks, H.; Evans, H.M.:
Effect of testosterone propionate on the body weight
and skeletal system of hypophysectomized rats.
Endocrinology 35, 309 (1944)
- (92) Soyka, L.F.; Ziskind, A.; Crawford, J.D.:
Treatment of short stature in children and adolescents
with human pituitary growth hormone (Raben).
Experience with 35 cases.
New Engl. J. Med. 271, 754 (1964)
- (93) Soyka, L.F.; Crawford, J.D.:
Antagonism by cortisone of the linear growth induced
in hypopituitary patients and hypophysectomized rats
by human growth hormone.
J. Clin. Endo. 25, 469 (1965)
- (94) Tanner, J.M.:
Wachstum und Reifung des Menschen, S.3,
Thieme, Stuttgart (1962)
- (95) Tanner, J.M.; Whitehouse, R.H.:
A note on the bone age at which patients with true
isolated growth hormone deficiency enter puberty.
J. Clin. Endo. Met. 41, 788 (1975)
- (96) Tanner, J.M.; Whitehouse, R.H.:
Clinical longitudinal standards for height, weight,
height velocity, weight velocity and stages of puberty.
Arch. Dis. Childh. 51, 170 (1976)

- (97) Tanner, J.M.; Whitehouse, R.H.; Hughes, P.C.R.;
Carter, B.S.:
Relative importance of growth hormone and sex steroids
for the growth at puberty of trunk length, limb length,
and muscle width in growth hormone deficient children.
J. Pediatr. 89, 1000 (1976)
- (98) Tanner, J.M.; Whitehouse, R.H.; Marshall, W.A.;
Healy, M.J.R.; Goldstein, H.:
Assessment of skeletal maturity and prediction of
adult height,
Academic Press, London (1975)
- (99) Tanner, J.M.; Whitehouse, R.H.; Marubini, E.; Resele, L.F.:
The adolescent growth spurt of boys and girls of the
Harpenden growth study.
Ann. Hum. Biol. 3, 109 (1976)
- (100) Tanner, J.M.; Whitehouse, R.H.; Takaishi, M.:
Standards from birth to maturity for height, weight,
height velocity and weight velocity: British Children.
Arch. Dis. Childh. 41, 454 (1966)
- (101) Taranger, J.; Engström, I.; Lichtenstein, H.;
Svennberg-Redegren, I.:
Somatic pubertal development.
Acta paediatr. Scand. Suppl. 258, 121 (1976)
- (102) Taranger, J.; Hägg, U.:
Clinical evaluation of the occurrence of the various
periods of adolescent growth by means of maturity
indicators. In: Pathophysiology of puberty, Cacciari, E.;
Prader, A. (eds),
Academic Press, London (1980)
- (103) Taranger, J.; Hägg, U.:
The timing and duration of adolescent growth.
Acta Odontol. Scand. 38, 57 (1980)
- (104) Thomsett, M.J.; Conte, F.A.; Kaplan, S.L.; Grumbach, M.M.:
Endocrine and neurologic outcome in childhood cranio-
pharyngeoma: Review of effect of treatment in 42 patients.
J. Pediatr. 97, 728 (1980)
- (105) Trygstad, O.; Seip, M.:
Hereditary pituitary dwarfism treated with human growth
hormone.
Acta paediatr. 53, 527 (1964)

- (106) Würffelein, L.:
Numerische Zellveränderungen des Hypophysenvorderlappens
bei Geburtstrauma.
Inaugural-Dissertation, München (1980)
- (107) Zachmann, M.:
Growth hormone and testosterone interactions.
In: Human Growth in Health and Disorder, p. 207,
Vol. 13, Gedda, L.; Parisi, P. (eds),
Academic Press, London (1978)
- (108) Zachmann, M.; Prader, A.:
Anabolic and androgenic effect of testosterone in
sexually immature boys and its dependency on growth
hormone.
J. Clin. Endo. 30, 85 (1970)
- (109) Zachmann, M.; Prader, A.; Kind, H.P.; Häflinger, H.;
Budlinger, H.:
Testicular volumes during adolescence (cross-sectional
and longitudinal studies).
Helv. paediat. Acta 29, 61 (1974)
- (110) Ziskind, R.:
Response to human pituitary growth hormone of
20 children with various types of dwarfism.
Am. J. Dis. Child. 102, 507 (1961)
- (111) Zuppinger, K.; Joss, E.; Roten, A.; Schwarz, H.P.;
Aebi, C.:
Endresultate bei hypophysärem Kleinwuchs nach Wachstums-
hormontherapie.
Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS) 69, 1197 (1980)

Zum Abschluß meiner Dissertation möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. O. Butenandt sehr herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die zu jeder Zeit sehr freundliche Beratung und Betreuung bedanken.

L e b e n s l a u f

Name: Waltraud Cieplik

Geburtsdatum: 17.03.61

Geburtsort: München

Eltern: Vater: Hubert Cieplik,
Angestellter
Mutter: Martha Cieplik,
geb. Preiß, Hausfrau

Wohnung: Barlachstraße 14,
8000 München 40

Familienstand: ledig

Konfession: römisch-katholisch

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schul Ausbildung: Grundschule: 1967 - 1971
Gymnasium: 1971 - 1980
Willi-Graf-Gymnasium
München
Abitur: 1980

Studium: 1980 - 1987 Ludwig-Maximilians-
Universität München

Studienabschluß: Juni 1987 mit dem 3. Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung

